UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE
ET MÉDICALE DE GRENOBLE

Année 1972

N° d'Ordre : 34

A PROPOS DE L'OBSERVATION D'UN CAS DE SYNDROME DE BLOOM. PROBLEMES DIAGNOSTIQUES, EVOLUTIFS ET CYTOGENETIQUES.

THÈSE

présentée

à la Faculté de Médecine

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Monsieur Jacques MARTEL

Interne des Hôpitaux

né à ANNONAY (Ardèche)

---

soutenue publiquement le 29 Juin 1972 devant la Commission d'Examen :

MM. P. DUGOIS Président

J. ROGET

P. AMBLARD

P. JALBERT

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544313_0038

UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE
ET MÉDICALE DE GRENOBLE

Année 1972 N° d'Ordre :

A PROPOS DE L'OBSERVATION D'UN CAS DE SYNDROME DE BLOOM. PROBLEMES DIAGNOSTIQUES, EVOLUTIFS ET CYTOGENETIQUES.

THÈSE

présentée

à la Faculté de Médecine

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Monsieur Jacques MARTEL

Interne des Hôpitaux

né à ANNONAY (Ardèche)

---

soutenue publiquement le 29 Juin 1972 devant la Commission d'Examen :

MM. P. DUGOIS Président

J. ROGET

P. AMBLARD

P. JALBERT

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Je dedie ce travail.

A MES PARENTS,

A MA FEMME,

A MA FILLE,

A TOUS LES MIENS,

A MES AMIS.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. DUGOIS

Professeur de Clinique Dermatologique et Syphiligraphique

qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre Jury de Thèse.

Au cours de plusieurs semestres passés dans son Service, nous avons pu apprécier sa curiosité en matière de Dermatologie sans cesse en éveil, l'ampleur de son expérience clinique, la clarté de son enseignement et la bienveillance avec laquelle il nous a dispensé ses judicieux conseils.

Puisse ce travail être un témoignage de notre profond respect.

A MESSIEURS LES MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur J. ROGET

Professeur de Clinique Médicale Infantile

Nous lui sommes particulièrement reconnaissant de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de juger cette thèse.

Monsieur le Docteur P. AMBLARD
Maître de Conférences Agrégé

Il nous a confié ce travail et nous l'en remercions.

Sa disponibilité de tous les instants, la qualité de l'enseignement qu'il nous a patiemment prodigué près de quatre ans en font pour nous un guide éclairé et généreux.

Qu'il trouve ici l'expression de notre estime et de notre reconnaissance.

Monsieur le Docteur P. JALBERT
Maître de Conférences Agrégé

Il nous a apporté une aide précieuse dans l'élaboration de la partie Génétique de ce travail.

Nous l'en remercions vivement et l'assurons de notre profonde gratitude.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE LYON

EXTERNAT

Monsieur le Professeur M. LATARJET

Monsieur le Professeur J. SOUSTELLE

Monsieur le Professeur M. TRAEGER

Monsieur le Professeur M. LEVRAT

Monsieur le Professeur M. GIRARD

Monsieur le Professeur P. GIRARD

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE GRENOBLE

INTERNAT

Monsieur le Professeur J. LEDRU

Monsieur le Professeur Agrégé M. RACHAIL

Monsieur le Professeur P. DUGOIS

Monsieur le Professeur Agrégé P. AMBLARD

Monsieur le Professeur Y. MAZARE

Monsieur le Professeur Agrégé J. GROULADE

En hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur D BLOOM et

A Monsieur le Docteur J GERMAN

La simplicité avec laquelle ils ont répondu à notre correspondance et nous ont communiqué leurs résultats nous a beaucoup touché

Puisse ce travail ne pas trop les décevoir et qu'ils reçoivent l'expression de notre respectueuse admiration.

A Monsieur le Docteur M BOST

A Monsieur le Docteur L COLOMB

A Monsieur le Docteur G DESHORS

A Monsieur le Docteur P GROSLAMBERT

A Monsieur le Docteur L LAFEUILLE

A nos Amis du Service de Dermatologie

A nos Amis Internes et Anciens Internes des Hôpitaux de Grenoble.

Au Service d'Audiophotologie et plus particulièrement à Mademoiselle BRONNE.

CHAPITRE 1

INTRODUCTION

Le Syndrome de BLOOM associe un érythème télangiectasique du visage, une photosensibilité et un retard de croissance. A ces trois signes cliniques cardinaux nécessaires à l'élaboration du diagnostic peuvent s'associer de façon variable des anomalies cliniques mineures, mais aucune de celles-ci n'est spécifique.

Si la possibilité de cas familiaux et la fréquence observée de consanguinité parentale - suggérant une transmission héréditaire récessive autosomique - ont retenu d'abord les auteurs, deux grands pôles d'intérêt se sont fait jour progressivement :

- les anomalies chromosomiques notées chez les sujets porteurs du syndrome ;
- l'évolution possible vers une affection maligne, hémopathie en particulier.

Après un bref rappel historique, seront envisagés successivement :

* l'observation d'une jeune malade présentant un syndrome de BLOOM et qu'il nous a été donné de voir ces derniers mois ;

* les facteurs étiologiques ;

* l'étude clinique d'après les données de la littérature, signes cardinaux et signes associés ;

* les résultats des examens biologiques de routine ;

* les problèmes posés par le diagnostic différentiel ;

* le pronostic et le traitement ;

* les données immunologiques ;

* les données génétiques ;

* les rapports entre syndrome de BLOOM et affections malignes en étendant le problème aux rapports entre chromosomes, leucémies et cancers.

C H A P I T R E I I

H I S T O R I Q U E

C'est en 1954 que David BLOOM fait la première description du syndrome qui porte son nom sous le titre d'"érythème télangiectasique congénital ressemblant au lupus érythémateux chez des nains" ; le cas présenté était suivi depuis 1941 au Centre New-Yorkais de la Peau et du Cancer. la présentation en mars et en octobre 1953 à l'Académie de Médecine de New-York de deux cas semblables, respectivement par le Dr G.F. MACHACEK et le Dr D P. TORRE, décidèrent D. BLOOM à rassembler ces trois cas en un syndrome (7).

Dix ans plus tard, James GERMAN, bientôt suivi par de nombreux auteurs, remarque une tendance nette des cellules des sujets atteints, cultivées in vitro, à présenter des anomalies chromosomiques, du type cassure et réarrangement (37).

L annee suivante, soit en 1965, GERMAN et SAWITSKY notent la prédisposition accrue des individus porteurs du syndrome à développer des affections malignes (104).

BLOOM en 1966, reprend toutes ces données à propos des 20 premiers cas en insistant sur les signes cliniques cardinaux, les possibilités évolutives et les anomalies chromosomiques (11)

GERMAN, en 1969, fait la synthèse des 27 premiers cas sur le plan clinique et génétique (34).

En octobre 1971, 45 cas mondiaux étaient recencés, la quasi totalité des cas ayant été examinée par D. BLOOM, J. GERMAN ou E. PASSARGE..

CHAPITRE III

OBSERVATION PERSONNELLE

Le cas rapporté ici est celui d'une enfant de 15 ans qui a été explorée à la Clinique Dermatologique et Syphiligraphique du C.H.U. de GRENOBLE (Service du Professeur DUGOIS). Le refus par la famille de faire hospitaliser l'enfant explique que tous les examens souhaitables n'aient pu être pratiques.

L'enfant, Marie-Claude Pr..., est vue pour la première fois à la consultation du Service, le 11 février 1971, pour un érythème du visage.

Elle est née le 10 décembre 1956, de parents d'origine italienne, non consanguins et sans antécédent pathologique notable. Le père a 23 ans à la naissance de l'enfant, la mère a 24 ans ; ils mesurent respectivement 170 cm et 150 cm pour des poids de 63 et 65 kg. Ils ne présentent aucune affection cutanée.

Il s'agit du premier enfant. Une soeur naîtra en 1964, de taille normale, sans érythème télangiectasique ni photosensibilité. A noter un enfant mort-né, de sexe masculin, entre Marie-Claudine et sa soeur, sur lequel on n'a pas de renseignement précis.

La grossesse s est deroulée normalement. L'accouchement à terme s'est fait en position céphalique. L'enfant a crié immédiatement, son poids de naissance est de 1,670 kg, la taille à la naissance n'a pu être retrouvée. Aucune malformation n'est constatée

L'enfant est admise au Service des prématurés (Service du Professeur ROGET) qu'elle quitte au 3ème mois, pesant 2,580 kg. L'érythème de la face est déjà présent avec quelques éléments de type bulleux de la lèvre supérieure.

Au 6ème mois, le poids est de 4,430 kg, une hypotrophie très importante est notée avec legère depression sous-mammaire.

L'erythème va nettement s'accentuer ensuite avec atteinte du front et des joues lors des expositions solaires, si bien que celles-ci seront à peu près totalement évitées.

Au 9ème mois, l enfant reste hypotrophique, pèse 5,620 kg. Le périmètre cranien est de 38 cm (valeur normale : 45 cm). Elle commence à se tenir debout. Aucun signe de rachitisme n'est noté.

Marche à un an.

Au 18ème mois, la taille est de 66 cm pour 6,500 kg.

A 3 ans. 8,500 kg pour 78 cm. Périmètre cranien à 42 cm (valeur normale : 49 8 cm). Le développement moteur est entièrement normal.

Peu de chose à signaler par la suite : poids et taille évoluent comme l'indiquent les courbes de croissance. La vitesse de croissance est celle d'un enfant normal, mais les valeurs sont toujours situées à - 4 écarts type des valeurs normales. Le poids montre une tendance à rejoindre la normalité puisqu'au dessous de - 3 écarts type jusqu'à l'âge de 5 ans, il est à 14 ans à - 2 écarts type.

Le développement intellectuel est excellent, la scolarité tout à fait satisfaisante.

Hôpital des Enfants Malades

Centre d'Études sur les Maladies du Métabolisme chez l'Enfant

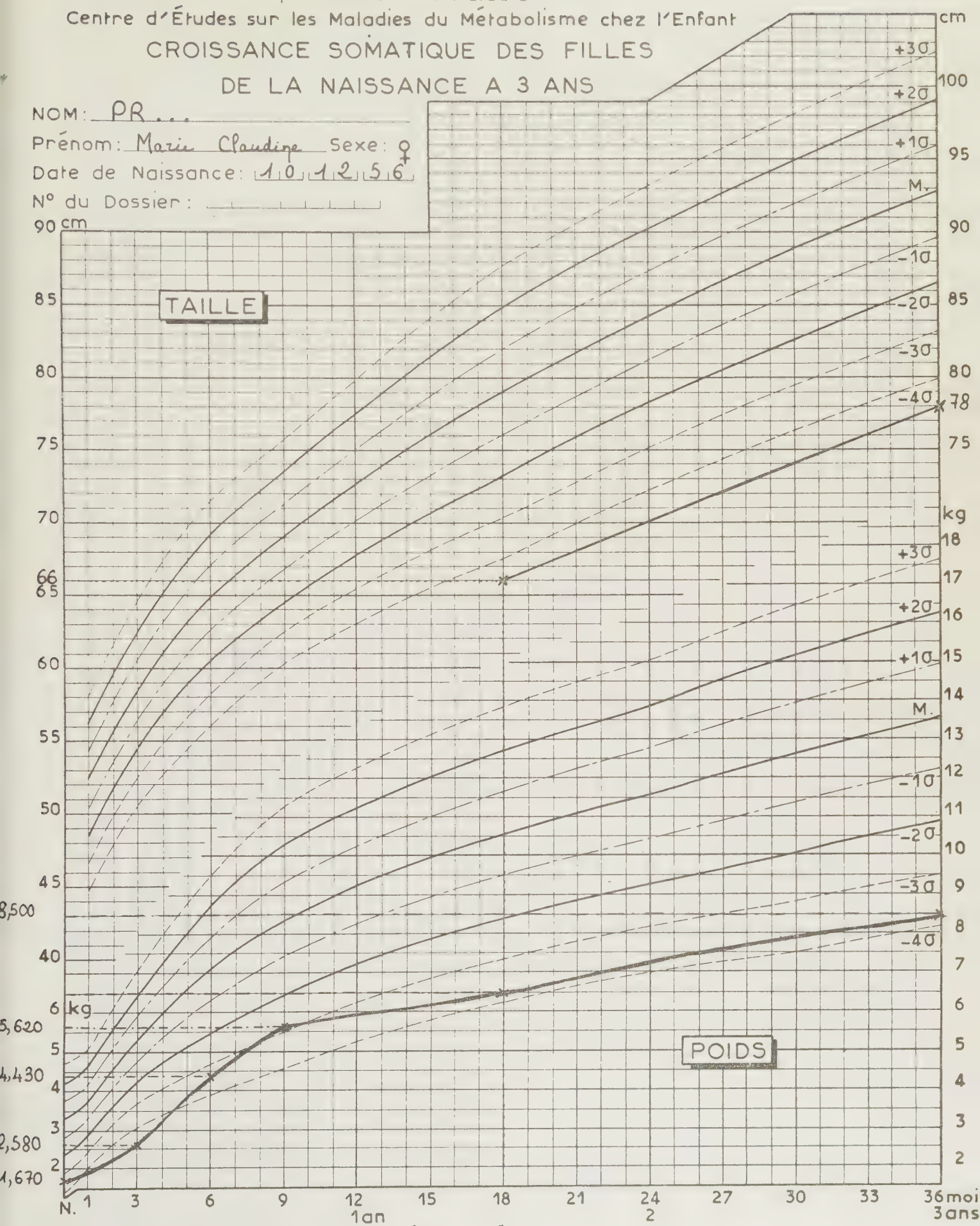
CROISSANCE SOMATIQUE DES FILLES DE LA NAISSANCE A 3 ANS

NOM: PR...

Prénom: Marie Claudine Sexe: ♀

Date de Naissance: 10 12 56

N° du Dossier: _____



Étude semi-longitudinale _ Dr M. SEMPÉ et G. PÉDRON _ Paris 1967.

CROISSANCE SOMATIQUE DES FILLES DE LA NAISSANCE A 19 ANS

De la Naissance (ou 1 mois) à 11 ans révolus d'après les données du C E C D E Paris Dr M SEMPÉ et G. PÉDRON

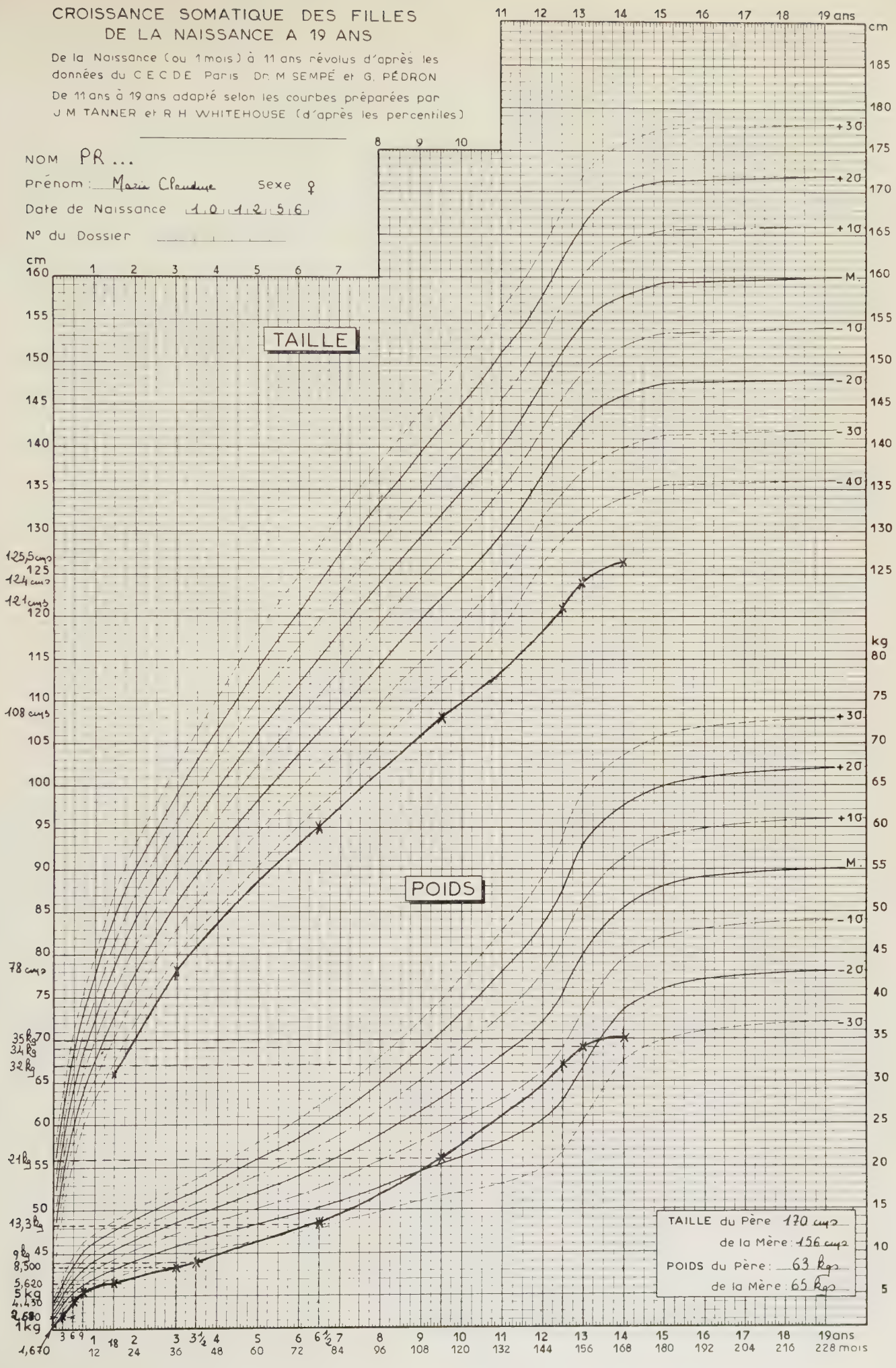
De 11 ans à 19 ans adapté selon les courbes préparées par J M TANNER et R H WHITEHOUSE (d'après les percentiles)

NOM PR ...

Prénom : Marie Claudine Sexe ♀

Date de Naissance 1 0 | 1 2 | 5 6

N° du Dossier



L'érythème qui devient discret au fur et à mesure que l'enfant avance en âge, s'accentue nettement en période estivale.

Amygdalectomie avec adénoïdectomie en 1968, appendicectomie en 1969, le tout sans histoire.

En 1969, le pédiatre qui suit l'enfant régulièrement remarque pour la première fois des vergetures des flancs.

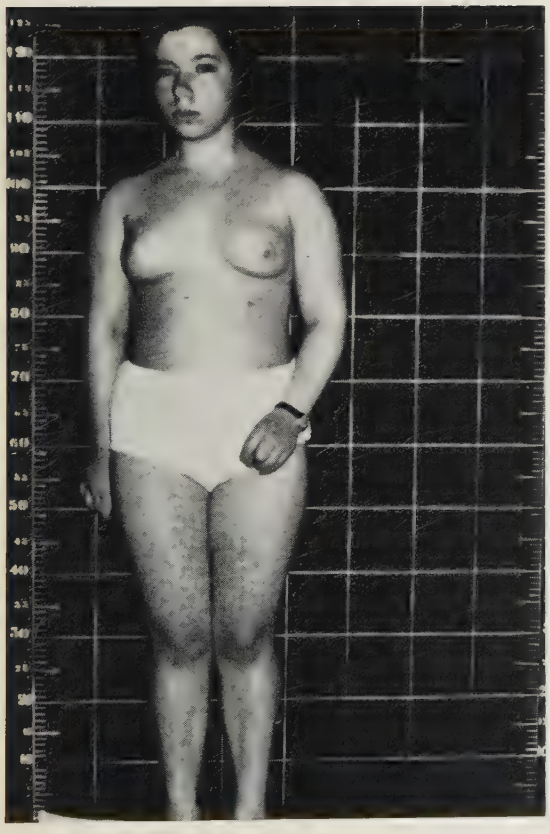
Premières règles en janvier 1970.

C'est le 11 février 1971 que nous examinons l'enfant pour la première fois.

La taille est alors de 125 cm pour 33 kg (normalement à cet âge, T = 154 cm ± 6 et P = 46 Kg ± 6).

Segment supérieur (occiput - coccyx) : 60 cm
Segment inférieur : 65,5 cm
Rapport segment inférieur/segment supérieur : I/S = 1,09
Périmètre crânien : 47 cm (normal à 14 ans pour une fille : 54 cm)
Périmètre thoracique : 80 cm
Rapport périmètre thoracique/périmètre crânien : 1,77
Périmètre abdominal : 65 cm
Axe bi-acromial : 29 cm
Axe bi-iliaque : 23 cm
Rapport diamètre bi-acromial/diamètre bi-crête = 1,27
Membre supérieur : 52 cm (bras : 21 cm ; avant-bras : 19 cm, main 14 cm)
Membre inférieur : 65 cm (E I A S - sol) ; (cuisse : 36 cm ; jambe : 34 cm ; pied : 20 cm)
Périmètre : bras gauche : 25 cm
avant-bras gauche : 20 cm
cuisse gauche : 43 cm
jambe gauche : 28 cm.

M. Cl... à onze ans. Erythème télangiectasique du visage en " ailes de papillon ".



M. Cl... à quatorze ans. Retard statural. Taches " café au lait " (abdomen et dos des mains).
Livedo des membres inférieurs. (Ci-contre).

M. Cl... à quatorze ans. Les lésions du visage sont devenues très discrètes.
Lésion fissuraire de la lèvre supérieure. (Ci-dessous).

POIDS		AGE	TAILLE	
Mesuré	Normal ± 0		Mesuré	Normal ± 0
1.670 kg	3,25 kg	naissance		
2,580 kg	5,96 kg	3 mois		
4,430 kg	7,45 kg	6 mois		
5,620 kg	8,34 kg	9 mois		
6 500 kg	10,52 kg	18 mois	66 cm	78 8 cm ± 3 6
8 500 kg	13,63 kg	3 ans	78 cm	92 8 cm ± 3,4
13,300 kg	19 65 kg	6 ans 1 2	95 cm	115 1 cm ± 3,9
21 kg	27,70 kg	9 ans 1/2	108 cm	131 1 cm ± 4,7
32 kg	40,20 kg	12 ans 1 2	121 cm	148.8 cm ± 4 9
34 kg	42 70 kg	13 ans	124 cm	151 5 cm ± 4 6
35 kg	46,50 kg	14 ans	125.5 cm	156 cm ± 3,8

(Valeurs d'après les normes du C.E.D.C.E. - Paris- et d'après les tables de ENGELBACH - WILKINS - LELONG).

L'examen cutané met en évidence un érythème télangiectasique du visage siégeant au niveau des deux pommettes et de la partie moyenne du nez.

On note egalement

- quelques fissures des lèvres,
- des vergetures sur les flancs et les fesses,
- un livedo des membres inférieurs
- des tâches café au lait (trois au niveau de la région abdominale et trois au niveau du dos de la main gauche).

Le reste de l examen clinique donne lieu aux constatations suivantes

== dysmorphie cranio-faciale avec microcéphalie, micrognathisme inférieur, lèvres éversées et grossières, nez épaté, fentes palpébrales petites (3 cm) avec un écart intercaronculaire de 3 cm ; les cheveux sont implantés normalement ;

== caractères sexuels secondaires : règles à 12 ans ; pilosité pubienne au stade 3-4 de TANNER ; développement mammaire : stade 3-4 ;

== examen neurologique normal ;

== examen squelettique : genu varum (avec E I M de 9 cm), retrouvé d'ailleurs chez la soeur

== examen abdominal : foie palpé, sans plus ; rate perçue ;

== auscultation cardiaque normale ; T.A. MSD = 12/7 ; T.A. MSG = 14/8 ;

== auscultation pulmonaire normale ;

== examen O R.L. : cavité buccale normale, pas de dysplasie dentaire évidente, amygdales cryptiques et de volume normal.

En reprenant les éléments du tableau fait par GERMAN en 1969 à propos des 33 premiers cas, on obtient :

Année de naissance	1956
Sexe	Féminin
Age des parents à la naissance (Père / Mère)	23/24
Grossesse menée à terme	+
Poids à la naissance (g)	1670
Poids successifs (âge en années/kg)	14/35
Taille à la naissance (cm)	?
Tailles successives (âge en années/cm)	14/125
Périmètre crânien (âge en années/cm)	3/42
Lésions cutanées photosensibles avec télangiectasies du visage	-
Lésions cutanées photosensibles ailleurs qu'au visage	0
Début (en mois) des lésions cutanées	3
Tâches café au lait	+
Présence d anomalies mineures supplémentaires	+
Ancêtres juifs	0
Consanguinité parentale	0
Cassures chromosomiques	+

EXAMENS COMPLEMENTAIRES -

A - Dans le sang

Hemogramme du 13.02.71 (Laboratoire d'Hématologie, Service du Professeur HOLLARD) : G.R. : 4 100 000 mm3 - Hématocrite : 40 % - Hemoglobine : 12,5 g/100 ml - volume globulaire moyen : 87 μ^3 - contenu hémoglobinique moyen : 30 - concentration corpusculaire hémoglobinique moyenne : 31 - Plaquettes : 220 000/mm3 - Leucocytes : 6 200/mm3 - Formule leucocytaire : PN = 55 % - PE = 0 - PB = 1 % - prolymphocytes = 0 - grands lymphocytes = 18 % - petits lymphocytes = 9 % - monocytes = 15 % - grands monocytes = 2 %

Un hémogramme de contrôle a été pratiqué le 25.02.72 et s'est avéré tout aussi normal que le précédent.

Calcium sérique	:	4,75 mg/l
Phosphore sérique	:	44 mg/l
Recherche de cellules de Hargraves	:	négative
Acide delta-aminolévulinique	:	13 gamma/100 ml.
Coproporphyrine globulaire libre	:	indosable
Protoporphyrine globulaire libre	:	27 gamma pour 100 ml. de globules rouges

Dans les urines

Créatinine urinaire normale sur deux échantillons : 400 mg/24 h pour 520 ml et 180 mg/24 h pour 500 ml.

Aminoacidurie normale avec 121 mg/l d'azote aminé et une répartition normale des différents acides aminés.

Acide delta aminolévulinique, porphobilinogène et coproporphyrine à des taux normaux.

B - Bilan endocrinien

(Laboratoire d'Hormonologie du Dr CHAMBAZ).

Au 3ème jour du cycle, 17 cétostéroïdes à 0,40 mg/24 h pour des 17 hydroxysteroïdes à 1,42 mg/24 h, ce qui constitue des taux bas pour les valeurs moyennes du Laboratoire. Ces valeurs sont confirmées par la chromatographie qui ne presente aucune autre anomalie ;

Taux d'oestrogènes totaux normal (10 γ g/24 h) ;
F S.H. inférieure à 6 unités souris.

Au 20ème jour du cycle, 17 cétostéroïdes à 2 mg/24 h, 17 hydroxystéroïdes à 1,4 mg/24 h. F.S.H. à 30 unités souris.

Un test de Thorn n'a pu être pratiqué.

C - L'âge osseux

Il est de 12 ans, en se basant sur la maturation du coude et l'étude du poignet (atlas de Pyle). Aucune anomalie de l'ossification.

D - Bilan immunologique

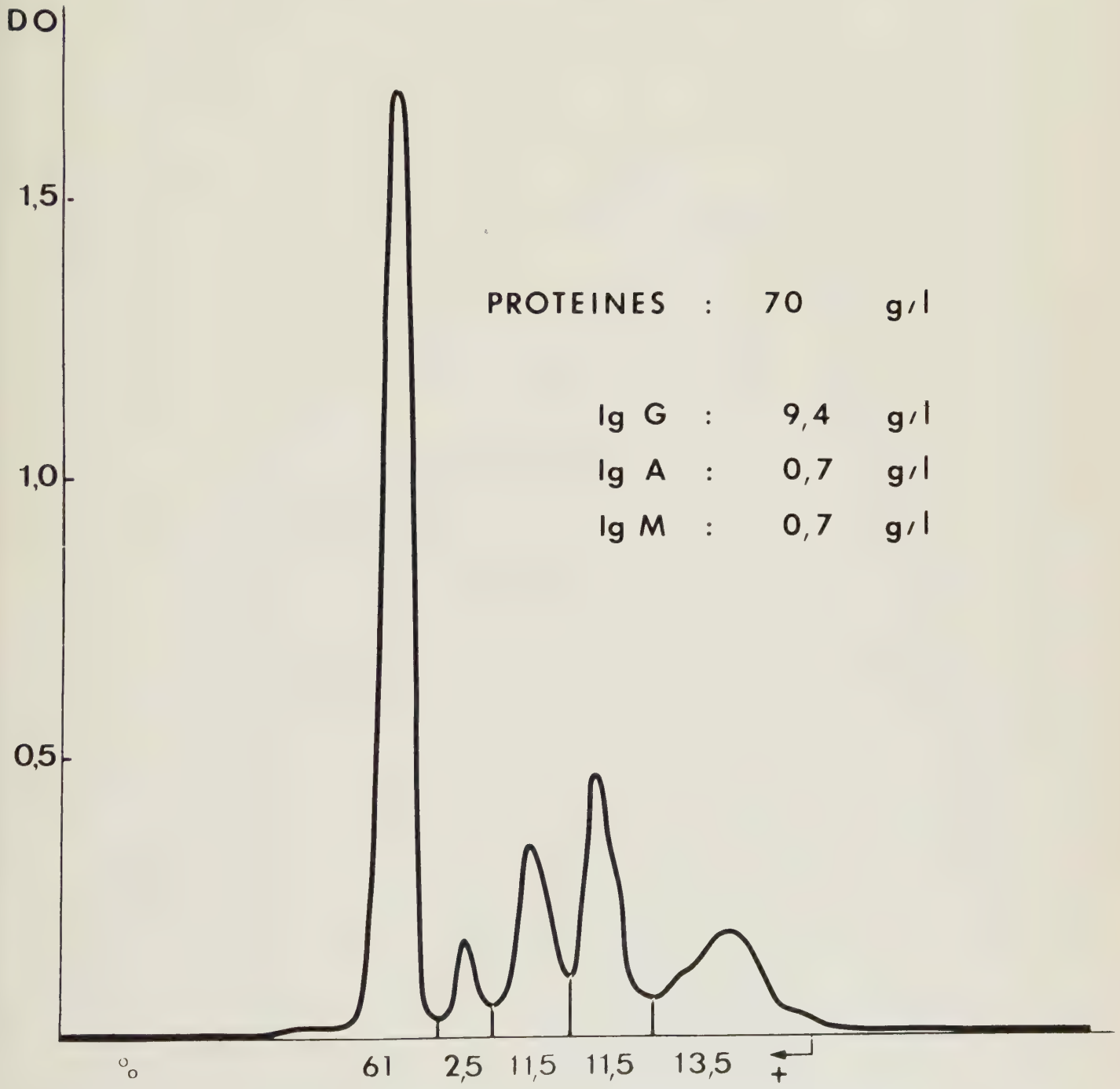
1°) Immunité humorale

- Electrophorèse sur polyacétate de cellulose. Technique dérivée de celle de Kohn (62). (Laboratoire de Biochimie pathologique du Professeur Ag. GROULADE) : répartition normale pour l'âge avec albumine à 61 % ; alpha 1 à 2,5 % ; alpha 2 à 11,5 % ; bêta à 11,5 % et gamma à 13,5%.

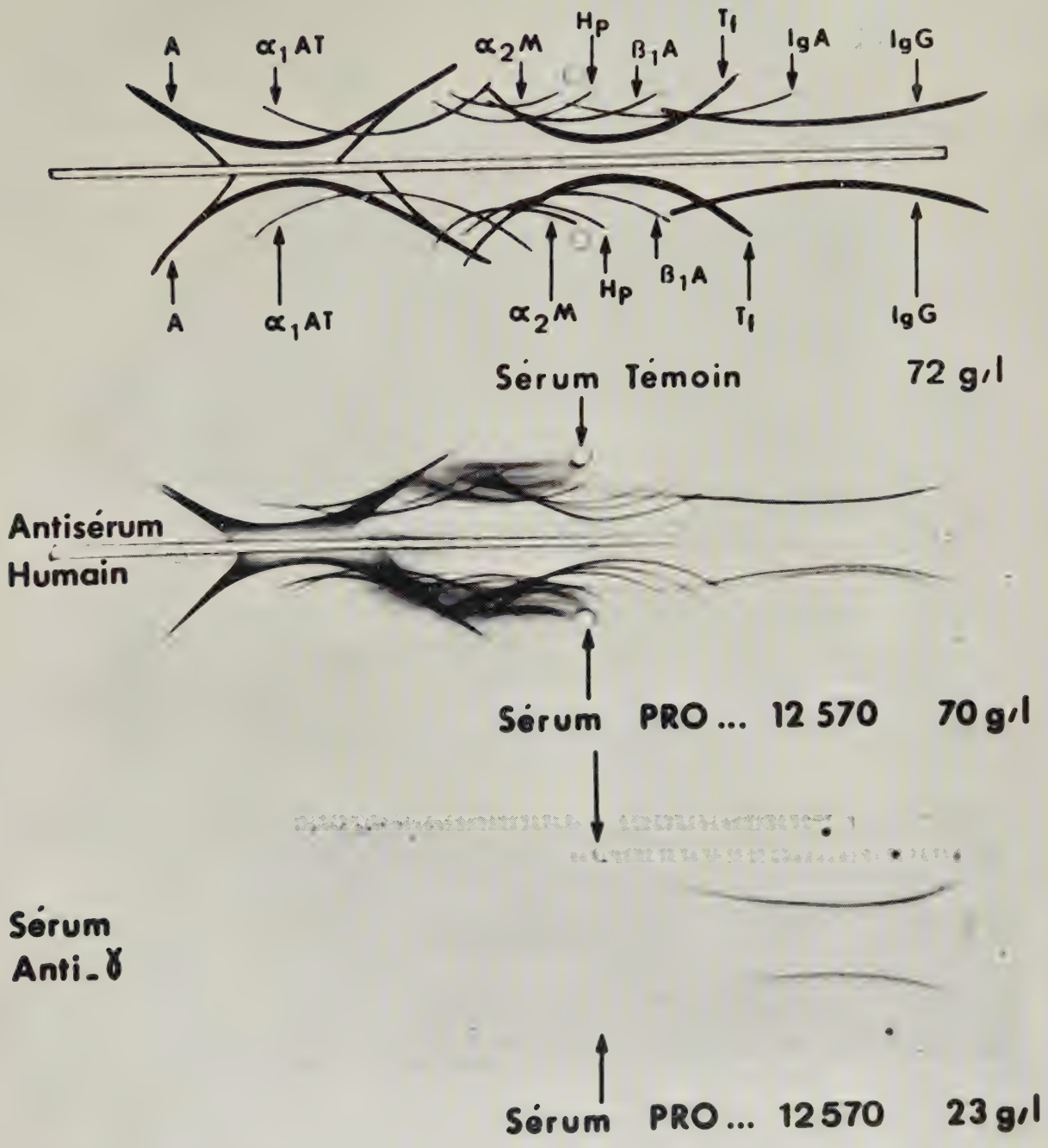
- Immunoélectrophorèse (Laboratoire du Professeur Ag. GROULADE) utilisant la microméthode de SCHEIDEGGER (105) : il n'existe pas de signe inflammatoire ; haptoglobine et globuline bêta 1 C normales ; à signaler un dédoublement de l'immunoglobuline G en présence de l'antisérum humain total non retrouvé en présence de l'antisérum spécifique ; immunoglobuline A nettement abaissée ce qui est confirmé par les dosages immunochimiques (74).

PRO... 12 570

ELECTROPHORESE SUR POLYACETATE DE CELLULOSE



IMMUNO-ELECTROPHORESES



M Cl Pr		Adulte Normal
9 4 g l	g G	11 7 g l - 2,7
0,7 g l	g A	2 2 g l - 0 8
3 7 g l	g M	1 2 g l - 0 5

Les valeurs de l'enfant pubère sont pratiquement assimilables aux valeurs de l'adulte normal.

++ Absence d'autoanticorps antiérythrocytes décelables (Dr MICOUIN): réaction de Coombs directe, protéolyse enzymatique à 37° et hémagglutination à 4° ont été pratiquées à la recherche d'autohémagglutinines). Anticorps anti A à concentration sérique modérée. Absence d'anticorps antitissus (immunofluorescence indirecte).

++ Sérologie virale négative. Antistreptolysines inférieures à 50 unités. Antistreptokinases : taux normal. Réaction négative au titrage de l'antistaphylolysine alpha du sérum. Il n'a pas été possible d'étudier les anticorps induits par les vaccinations.

++ Myélogramme du 25.02.72 (Dr LEGER - Service du Professeur HOLLARD)

Cellules jeunes : Hémohistioblastes = 0 ; hémocytoblastes = 0 ; myéloblastes = 4,5 ; lignée neutrophile : promyélocytes = 11,5 ; myélocytes = 16,5 ; métamyélocytes = 15 ; polynucléaires = 31 soit 74 éléments ; Lignée éosinophile : promyélocytes = 0 ; myélocytes = 1 ; métamyélocytes = 0,5 pour 1 polynucléaire ; Lignée érythroblastique proérythroblastes = 0 ; érythroblastes orthochromatiques = 9 ; crythroblastes basophiles = 4 ; érythroblastes polychromatophiles = 2,5, soit 15,5 éléments pour cette lignée ; Lignée lymphoïde : lymphoblastes = 0 ;

prolymphocytes = 0 ; lymphocytes = 3,5 ; éléments réticulo-histiocytaires cellules plasmocytaires = 0 ; cellules de Türck = 0 ; il n'a été vu ni histiocyte, ni monocyte, ni cellule réticulaire indifférenciée. Moelle riche sans anomalie très particulière. Coloration de Perls : sidéroblastes = 6 % fer extra-cellulaire ±.

2) Immunité tissulaire

- 9 % de petits lymphocytes circulants ;

- Hypersensibilité retardée : réactions normales aux intradermoréactions à la tuberculine (au 2/100) et à la candidine (0,2 unité au 1/100) ; test au D.N.C.B. (dinitrochlorobenzène) : réaction fortement positive au test révélateur montrant l'intégrité de l'hypersensibilité retardée ;

- l'étude in vitro de la transformation des petits lymphocytes sous l'action de la phyto hémagglutinine n'a pas pu être réalisée.

E - Cytogénétique

(Laboratoire de Cytogénétique du Professeur Ag. JALBERT).

1) Deux examens successifs ont été pratiqués à partir des lymphocytes du sang périphérique, après 72 heures de culture et en présence de phytohémagglutinine. Ils ont permis d'examiner au total 245 cellules et les résultats sont les suivants, comparés à 1 000 caryotypes témoins de sujets non irradiés (83) .

Date du prélèvement	Nb de cellules examinées	Anomalies chromosomiques par cellule	Anomalies chromatidiennes par cellule	Euploïdie
5.2.71	54	1,72	0,61	63 %
28.7.71	191	0,92	0,83	68 %
témoins	1000	0,005	0,13	91 %

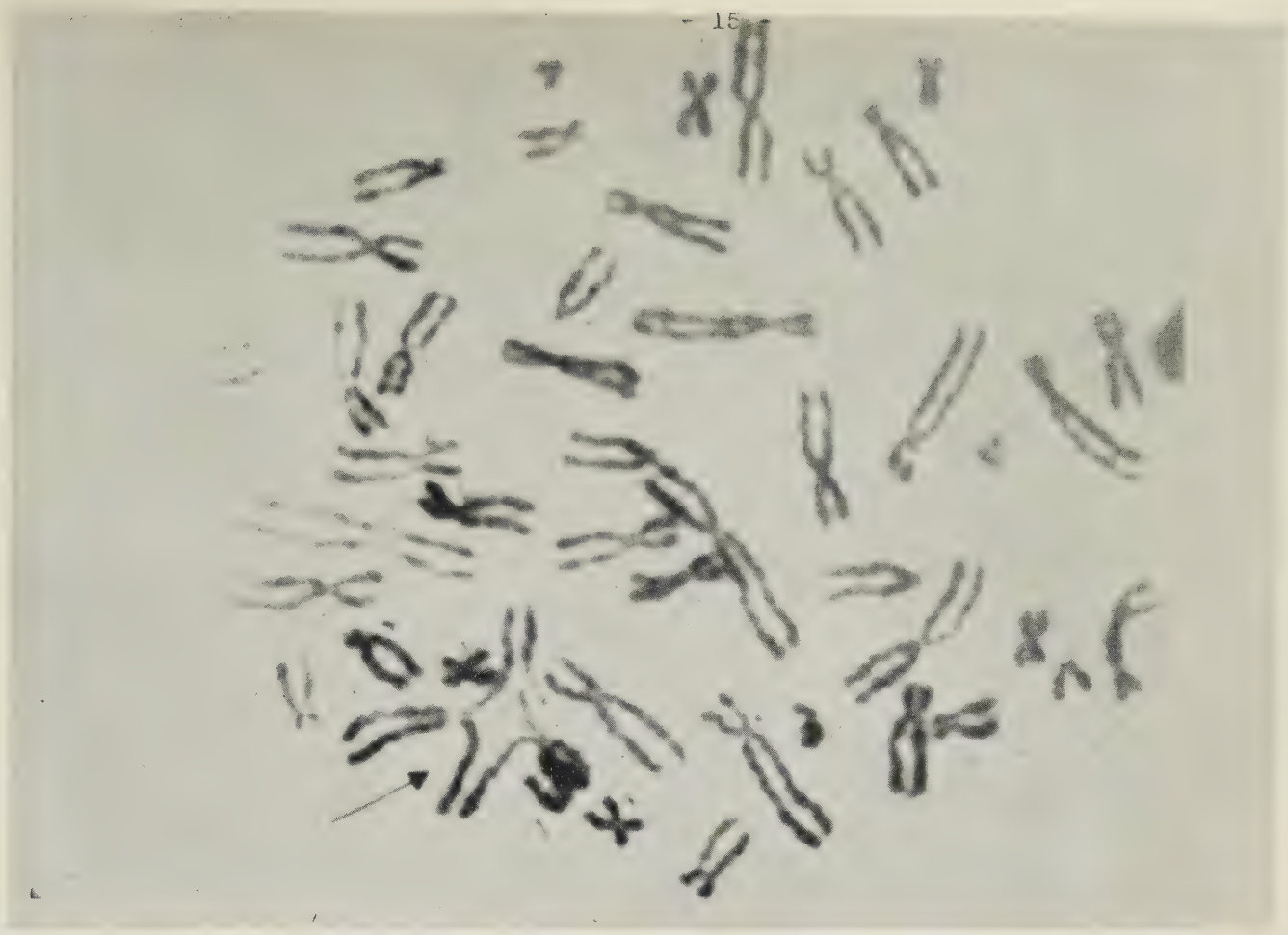
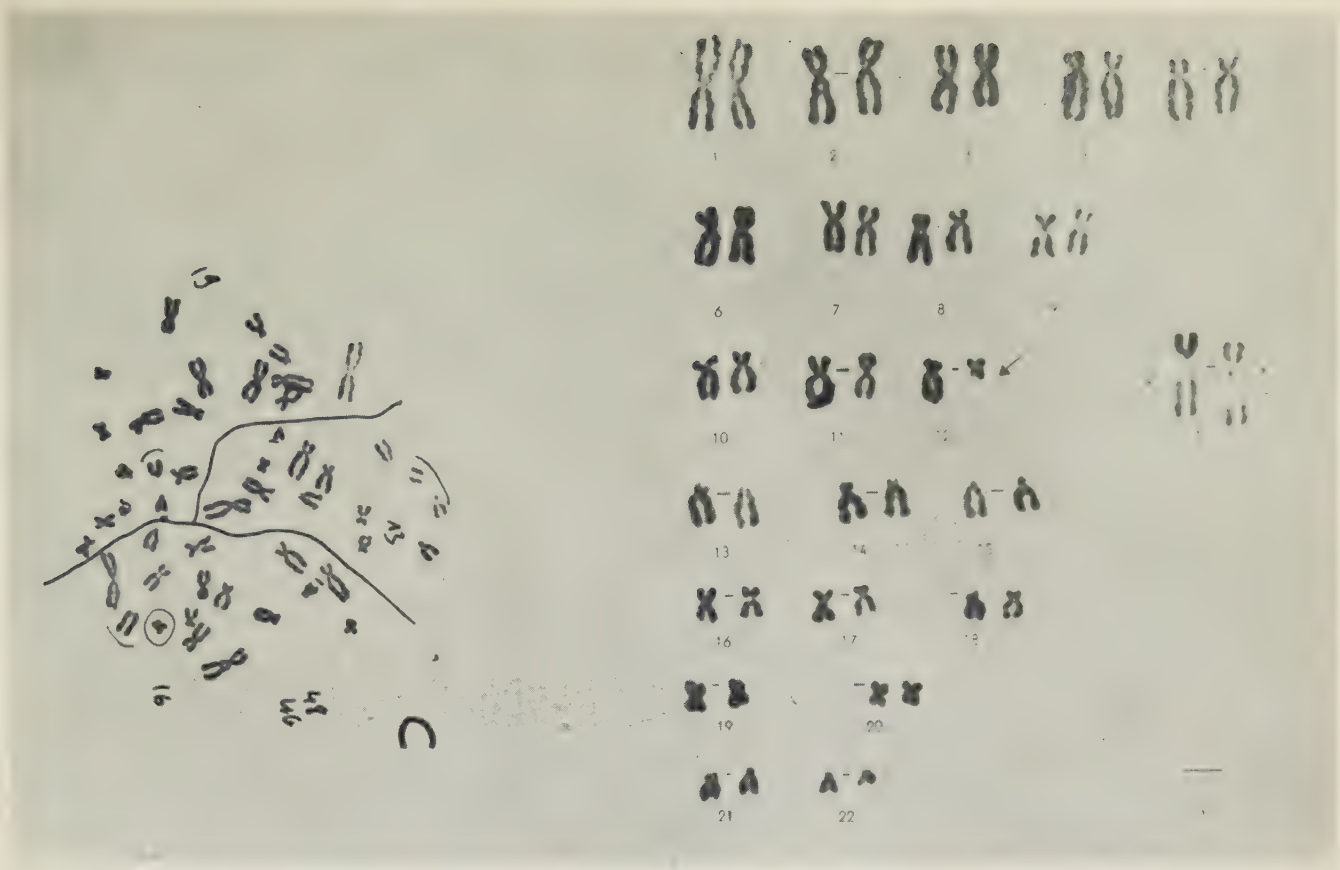


Figure tétraradiale entre deux chromosomes homologues.

Ils montrent que l'augmentation des anomalies par rapport aux témoins est surtout marquée en ce qui concerne les anomalies de type chromosomique ; celles au contraire portant sur un seul chromatide sont relativement moins importantes.

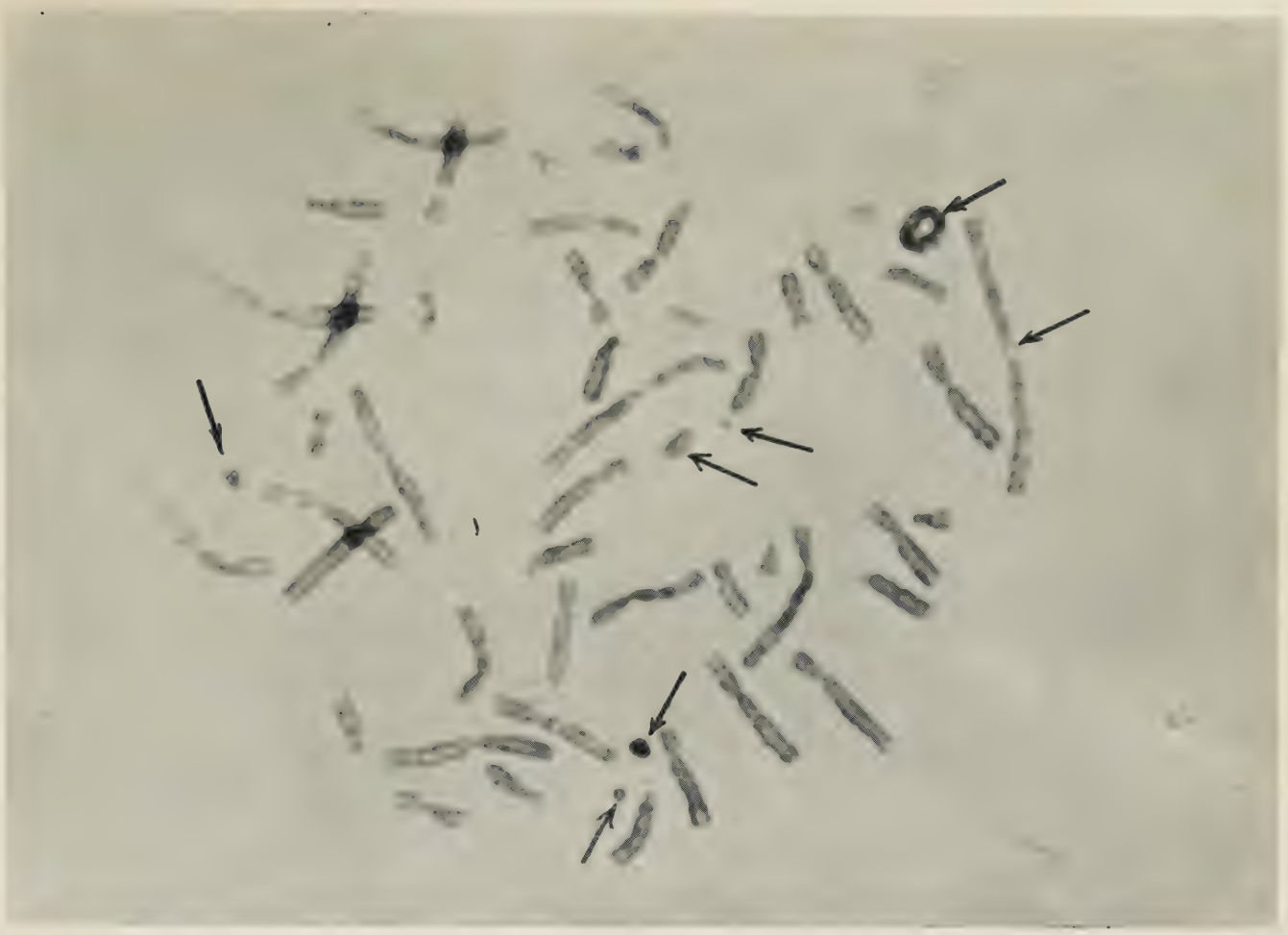
Ces anomalies chromosomiques sont des cassures aboutissant à des fragments acentriques et à des chromosomes inclassables, des images d'échanges de matériel chromosomique (figures triradiales et surtout quadriradiales). La figure quadriradiale semble assez spécifique et tous les travaux de génétique sur le Syndrome de BLOOM y accordent une grande importance. Un anneau a été objectivé dans une seule cellule et cette figure doit être considérée comme un fait singulier ici.

Ces anomalies sont essentiellement variables d'une cellule à l'autre et on n'a pas pu mettre en évidence de clone cellulaire anormal.



Un des 41 caryotypes effectués à partir des lymphocytes du sang.
Ici, cassures chromosomiques et fragment chromosomique centrique.

Chromosome dicentrique. Fragment acentrique.



Anneau. Remaniements chromosomiques avec chromosomes inclassables, " chromosomes minute ". Cassures.

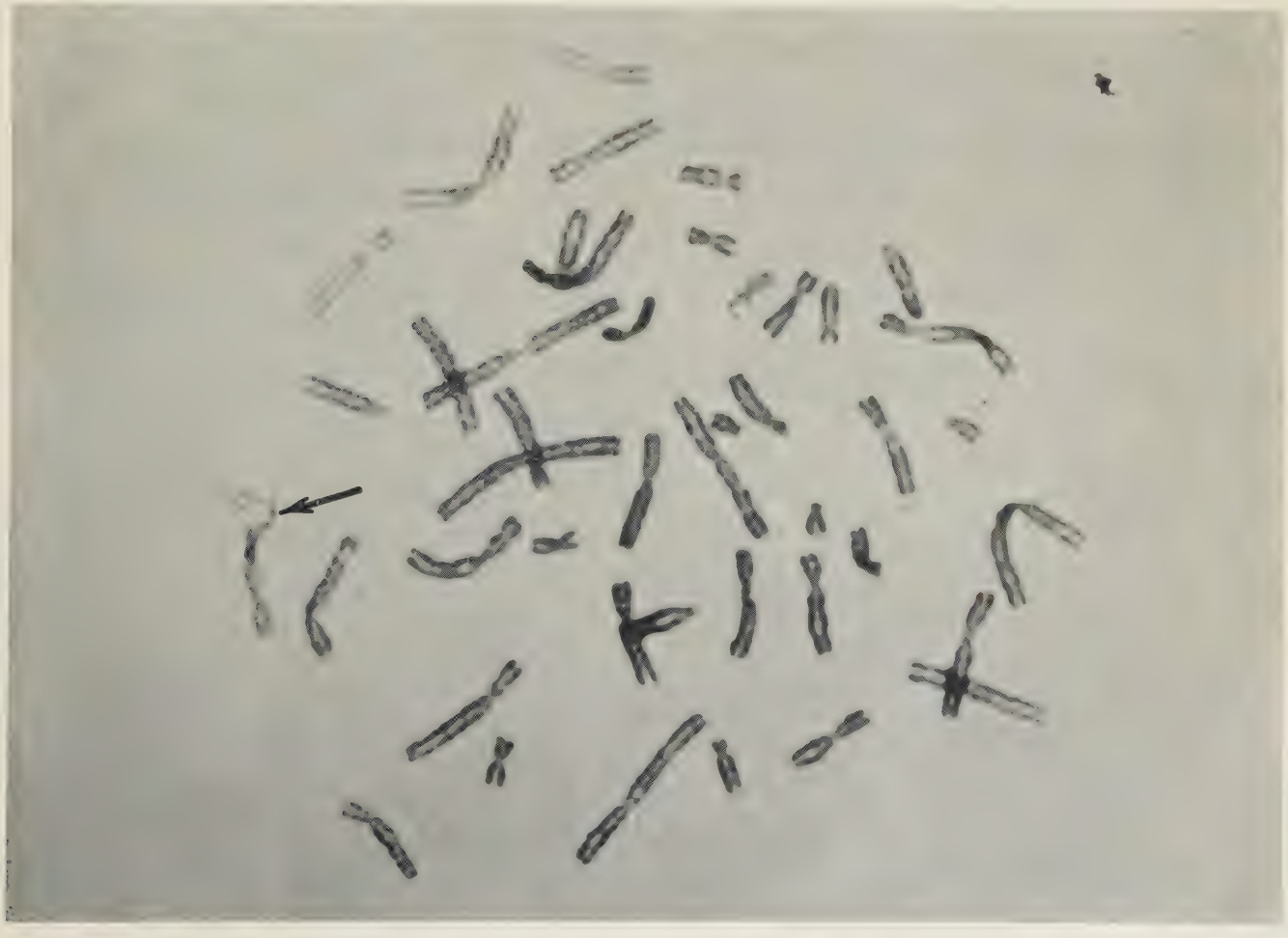


Figure triradiale entre deux chromosomes non homologues.

2°) Un caryotype sur moelle a été pratiqué (25 02.72). Il a porté sur 33 cellules

- Anomalies chromosomiques par cellule : 0,46 ; ces anomalies sont du type cassures et chromosomes inclassables.

- Anomalies chromatidiennes par cellule : 0 00.

- Euploïdie 54 %

Le taux d'anomalies chromosomiques est relativement très important puisque d'ordinaire la moelle résiste à tout ce qui est connu pour provoquer des cassures chromosomiques (radiations, virus ...)

L'aneuploïdie est causée par la technique employée (choc osmotique très puissant)

3°) Une étude cytogénétique a pu être réalisée seulement chez la mère de l'enfant le père ayant refusé l'examen.

Quinze mitosessur vingt neuf ont été classées en caryotype. Pas d'augmentation appréciable des lésions structurales ; 26 % des cellules présentent des anomalies soit chromosomiques (0,2 anomalie par cellule), soit chromatidiennes (0,2 anomalie par cellule) avec une aneuploïdie égale à 30 %.

F - La biopsie cutanée

La biopsie cutanée au niveau de l'érythème du visage a été refusée par les parents de l'enfant

C O M M E N T A I R E S

Plusieurs remarques méritent d'être faites à propos de cette observation :

1 - Il s'agit d'une fille.

Si, dans les premières années suivant l'individualisation du syndrome, celui-ci semblait affecter presque exclusivement les garçons, sur les 45 cas recensés en octobre 1971, on trouve une quantité appréciable de filles porteuses du syndrome, soit 16 cas.

2 - Notre malade présente les aspects d'un nanisme primordial. Elle est née au terme d'une grossesse normale. Le poids de naissance n'est que de 1,670 kg. Elle présente un retard staturo-pondéral important. L'âge osseux est diminué par rapport à l'âge chronologique (- 2 ans), mais ceci n'a rien d'exceptionnel puisque HOOFT et collaborateurs en 1967 signalent ce fait dans près de la moitié des cas (4). L'état général est excellent, le développement psychomoteur parfaitement normal. Les bilans endocrinologique, rénal et métabolique, bien que succincts, n'ont pas révélé d'anomalie évidente.

3 - L'érythème telangiectasique du visage a débuté à l'âge de 3 mois. Les éléments ont atteint progressivement le front, les joues, le bord supérieur de la lèvre supérieure avec une photosensibilité marquée. La discrétion actuelle des lésions ne s'oppose pas au diagnostic, celles-ci devenant fréquemment moins sévères au fur et à mesure de la croissance.

4 - Un élément discordant dans ce tableau est l'allure générale de l'enfant qui n'est pas chétive. Si le retard de croissance est manifeste, la microcéphalie est discrète. L'infiltration adipeuse sous-cutanée notée chez notre malade est inhabituelle. les extrémités n'ont pas l'aspect très mince et gracile couramment rencontré chez les sujets porteurs du syndrome. Bien que BLOOM note que la morphologie particulière de ces malades est moins marquée quand ils avancent en âge, cet ensemble de faits peut faire discuter ce que BLOOM et GERMAN appellent le "syndrome Bloomoïde". Les enfants présentant ce syndrome apparenté ne montrent pas en règle un retard de croissance aussi net ni d'instabilité chromosomique ; les lésions cutanées sont beaucoup plus diffuses. Toutefois, nous n'excluons pas totalement la possibilité que notre malade soit à ranger dans ce cadre

5 - La possibilité d un taux bas d'immunoglobuline de type A a été signalée dès 1966 par LANDAU et collaborateurs (66).

6 - Les anomalies chromosomiques rencontrées, si elles ne sont pas tout à fait spécifiques, n'ont été signalées jusqu'alors qu'après irradiation, traitement antimitotique, dans les affections virales ou dans les maladies bien particulières telles l'anémie de FANCONI et l'ataxie télangiectasie ... et dans le Syndrome de BLOOM

CHAPITRE

FACTEURS ETIOLOGIQUES

Ils font envisager les éléments suivants

1°) Sexe

Sur les 45 cas décrits en octobre 1971, il a déjà été signalé que la répartition se faisait en 29 sujets de sexe mâle et 16 de sexe féminin, ce qui est bien différent de ce qui ressortait des premières publications.

GERMAN, en 1969, note que la "sex ratio" est différente suivant qu'il s'agit de sujets d'origine juive ou non, les derniers ayant une proportion de garçons beaucoup plus forte (34)

2°) Répartition géographique

Les cas publiés jusqu'alors se situent ainsi : U.S.A. : 22 cas ; Canada : 6 cas ; Israël : 6 cas ; Allemagne : 4 cas; Espagne : 2 cas ; Belgique, France, Malaisie, Mexique, Roumanie 1 cas dans chaque pays.

L'explication de la prépondérance des U.S.A. en matière de syndrome de BLOOM semble être le nombre important de sujets juifs vivant à New-York et aux U.S.A. ; peut-être aussi le fait que les dermatologistes de ce pays - qui ont décrit les premiers l'affection - ont plus facilement l'attention attirée sur ces anomalies contribue à cette primauté.

3°) Race

Sur les 27 premiers patients, GERMAN note 15 Juifs, soit plus de la moitié des cas. Il s'est livré à une étude très soigneuse des origines ancestrales de ces patients et conclut que le gène responsable était "concentré" primitivement en Ukraine et dans les régions voisines de l'Europe de l'Est. Il lui a été beaucoup plus difficile d'avoir des renseignements valables sur les 12 sujets de familles non juives qui semblent avoir, en general, leur origine en Europe occidentale (34).

4°) Consanguinité

Elle a été notée 11 fois sur les 33 premiers cas, et pour la première fois dans le cas publié par LEWIS en 1957 (69).

GERMAN note en 1969 que le taux de consanguinité parentale est beaucoup plus haut parmi les familles non juives (10 sur les 11) que parmi les familles juives (1 sur 11)

5°) Cas familiaux

On dénombre en octobre 1971, 7 familles dans lesquelles plusieurs enfants ont été atteints, soit - les observations n'ayant jamais porté que sur deux cas par famille - 14 cas sur 45. (Cas n° 11 et 12 ; 13 et 14 ; 17 et 18 ; 22 et 23 ; 25 et 26 du tableau fait par GERMAN sur les 27 premiers cas en 1969, auxquels sont venus s'ajouter les cas 37 et 38 ; 42 et 43). La première observation est celle publiée par SZALAY en 1963 (121).

Le peu de cas rencontrés dans une même famille semble expliqué par le fait que des homozygotes à très faible poids de naissance sont au-dessous d'un seuil pondéral limite et ne survivent pas.

6-) Les observations de consanguinité parentale et de cas familiaux suggèrent une hérédité autosomique récessive.

CHAPITRE I

ETUDE CLINIQUE

Les trois signes cardinaux sur lesquels repose essentiellement le diagnostic positif méritent d'être décrits avec les données de la littérature. Il sera fait mention ensuite des signes associés non spécifiques qui peuvent être rencontrés.

A.- LES SIGNES CARDINAUX -

1°- L'Erythème télangiectasique

a) Date d'apparition.

Qualifié de congénital, il appartient de prendre ce mot au sens large, puisque, le plus souvent, l'érythème apparaît entre deux semaines et 3 ans. GERMAN, en 1969, n'obtient la date précise d'apparition des lésions que chez 31 des 33 sujets répertoriés et on aboutit à une date moyenne de 10 mois. Seul un très petit nombre de malades, en particulier celui publié par KATZENELLENBEGEN en 1960 (58), semble avoir présenté un érythème dès la naissance

b) Siège

Les regions affectées sont avant tout les joues, le nez - avec une disposition frequente en ailes de papillon ayant fait discuter maintes fois le lupus érythémateux - le bord des paupières, les lèvres, le front, les oreilles

Des lésions ont été notees plus rarement au niveau du dos des mains et des avant-bras

c) Lésions

Il s'agit avant tout de plaques érythémateuses télangiectasiques, de macules rouges, parfois légèrement squameuses. Des formations bulleuses et croûteuses sont frequemment rencontrées au niveau des lèvres - siège également de fissures tenaces et récidivantes dans certains cas - et du dos des mains où elles donnent ensuite des lésions atrophiques (11)

BLOOM, dans sa première description (7), notait l'aspect ride de la peau du visage en dehors de l'éruption, mais ce signe n'apparaît pas actuellement comme fondamental,

Les plages d'atrophie et de pigmentation sont, pour tous les auteurs, des lésions secondaires à rattacher à la photodermatose et ne constituent pas un signe spécifique

Les signes cutanés fondamentaux mis à part, la variabilité de l'éruption est grande ; citons pour mémoire : l'aspect très semblable au lupus discoïde de l'éruption du malade de KORTING et ADAM (65), l'aspect en rash eczémateux avec aires d'hypervascularisation et d'hyperkératose noté par HILLMANN (53), la présence de disques lichenoïdes au sein de l'éruption rapportée par BRUNSTING (18)

d) Histologie

La biopsie cutanée n'ayant pas été pratiquée dans tous les cas, les données histologiques sont assez souvent disparates.

La dilatation des vaisseaux sanguins du derme superficiel, remarquee dès les premières études histologiques, doit être considérée comme la lésion constante. Le plus souvent une infiltration périvasculaire lymphocytaire et histiocytaire l'accompagne (11) (58) (120) (122).

Les lésions épidermiques sont variables et ne représenteraient pour BLOOM qu'une reaction pathologique à la lumière d'une peau anormale

- simple epaississement de la couche cornée (hyperkératose) ;

- maturation cornée altérée avec conservation des noyaux des cellules de la couche cornée et disparition de la granuleuse (parakératose) ;

- augmentation du nombre des assises cellulaires malpighiennes (acanthose) ;

LANDAU a observé chez un de ses malades une dyskératose de type Bowenoïde avec atypies cellulaires dans la basale et nombreuses figures de mitose dans les assises Malpighiennes - quelques unes anormales. (67)

e) Evolution.

Si HOOFT remarquait en 1967 que les lésions cutanées semblaient conserver dans la majorité des cas leur caractère avec l'âge et que le syndrome complet avait été décrit chez des adultes (54), STRITZLER, l'année précédente, observait la régression spontanée des lésions chez son malade qui, à 16 ans, ne conservait qu'une chéilite mineure.

Il faut retenir que l'intensité de l'érythème a tendance à diminuer chez les patients après la puberté (11) (120), notion reprise par GERMAN qui ajoute à ceci néanmoins, la possibilité de lésions séquellaires (cicatrices, atrophies, dépigmentation ; perte de cils).

2 - La photosensibilité

a) Dès la première description du syndrome, il apparaît comme un fait particulièrement remarquable que les lesions cutanées télangiectasiques s'accentuent aux périodes ensoleillées de l'année, diminuent en saison hivernale ou si les sujets atteints sont protegés de la lumière solaire

b) La première exposition solaire entraîne le plus souvent une nette exacerbation des anomalies cutanees à un point tel que certains auteurs ont eu tendance à dire que ce premier contact solaire causait réellement les lésions. Comme dans quelques cas l'érythème a été noté dès la naissance ou dans la première enfance, avant toute exposition au soleil, cette opinion semble erronée et il faut conclure avec BLOOM qu'érythème et télangiectasies constituent un état cutané primitif, ne sont pas causés par le soleil et que la sensibilite à celui-ci est due à la structure anormale de la peau télangiectasique. Si la photosensibilité est ainsi considérée comme un phenomène secondaire, c'est sa présence constante dans les divers cas observes qui l'a fait mettre au rang des signes cardinaux (11).

c) Quelles sont les lésions observées ?

On retrouve l'érythème telangiectasique du visage, accentué notablement ; des lesions bulleuses des lèvres avec ulcérations secondaires, saignement parfois puis croûtes et exfoliation ; des lésions fissuraires et croûteuses, labiales également. Les éléments atrophiques au niveau des parties atteintes de la face sont à rattacher aux épisodes répétés de dermatite solaire

d) Où siège la photosensibilité ?

Elle se limite aux lesions caracteristiques de la face. Les autres surfaces cutanees (mains et avant-bras en particulier) n'apparaissent pas aussi specifiquement sensibles au soleil , plusieurs enfants porteurs du syndrome exposes sans aucune precaution pendant tout un été, montraient des lésions uniquement au visage le reste du corps étant indemne (34). BLOOM rattache toutefois à la photosensibilité des éléments papuleux des mains et des avant-bras (11)

e) Comment celle-ci peut-elle être mise en evidence ?

Les resultats des phototests, assez rarement pratiqués en fait, sont parfois discordants

- LANDAU en 1966, reprenant les travaux de BLOOM, KATZENELLENBOGEN et FITZPATRICK en etudiant la photosensibilite cutanée du tronc de sujets porteurs de l affection concluait à un abaissement inconstant du seuil érythemal (66)

- RAOH en 1968 refait les memes études en lumière ultra-violette. Une dose minima érythemale administree 60 secondes donne au niveau de la region lombaire une reponse normale L'adjonction d'un filtre éliminant les longueurs d onde inferieures à 3200 A n'altere pas la réponse. Seule une dose plus faible appliquee huit minutes et repetee chaque jour pendant dix jours donnait une reponse anormale Ce protocole est très proche de ce que réalise l exposition prolongee à la lumière solaire. Au 5ème jour, les lesions obtenues sont très comparables aux lesions cliniques du visage ; la biopsie pratiquee alors montre une parakératose une liquéfaction et une dégénérescence de la basale, un oedème intercellulaire, tous aspects compatibles avec une photodermatose (34)

- HARBER cité par GERMAN (34) a fait des phototests sur la peau d'apparence normale de la face et de la region lombaire en lumière ultra-violette et en lumière visible aucune anomalie n est remarquée au niveau

du seuil erythemal de l ampleur de la reponse ou de la durée de persistance de l'érythème

- Chez le malade de TORRE (125), les lésions cutanées sont apparues à l âge de 10 mois, après un mois de traitement aux ultra-violets

De toute façon, il faut remarquer que la plupart des phototests ont été pratiqués en peau apparemment saine alors que la photosensibilité siège avant tout au niveau des lésions spécifiques

f) Quelle est son évolution ?

De même que les signes cutanés primitifs et ne pouvant être séparés d eux, la photosensibilite peut disparaître ou du moins s'attenuer au cour- des annees (34)

g) Enfin un bilan devra éliminer les principales affections où l'on rencontre des lésions erythemateuses photosensibles du visage

lupus érythémateux (en verifiant l'absence de phénomène L.E. - et bien que cette absence ne refute pas le diagnostic), pellagre et maladie de HARTNUP (en s assurant du caractère normal de l'excrétion urinaire des acides amines et des metabolites du tryptophane), porphyries

3 - Le retard de croissance

Constituant majeur du syndrome, il presente les caractéristiques suivantes

a- Il est intra-utérin : après de multiples définitions, il semble que l'accord soit fait pour definir le retard de croissance intra-utérin comme l'existence à la naissance d'une discordance entre l'âge foetal et le poids de naissance qui est inférieur ou égal à dix pour cent (91).

Les enfants porteurs du syndrome sont nés à terme ou très près du terme. Leur poids à la naissance est inférieur à 2.500 kg. En reprenant les 33 premiers cas colliges par GERMAN, on aboutit à un poids moyen

de naissance de 1 973 kg Les filles ont un poids de naissance en règle plus bas que celui des garçons comme c'est le cas chez les sujets normaux.

b- Sa morphologie est particulière

Si les proportions entre les differentes parties du corps sont à peu près conservees, il faut noter un aspect assez "stéréotypé" des malades auquel BLOOM accorde une grande importance et retrouvé dans la plupart des cas : allure malingre chétive, avec face étroite, microcephalie, dolichocephalie, traits fins, extrémités menues et délicates (11).

c- Il ne s'accompagne pas de trouble osseux particulier constant.

La densite osseuse est normale, il n'y a pas d'ostéodystrophie majeure ni d anomalie métaepiphysaire. L'âge osseux est soit normal, soit légèrement diminué par rapport à l âge chronologique. Il n'existe pas d'anomalie du métabolisme phopho-calcique

d- Les developpements psychomoteur et sexuel ne sont pas perturbés dans l immense majorité des cas.

e- Ce retard de croissance est primordial, c'est-à-dire qu'aucune cause endocrinienne ou organique autre n'est décelable

l hypothèse soulevée par HILLMAN (53) d'un nanisme hypocalorique n'est pas fondée puisqu'un apport calorique suffisant n'a jamais ramené taille ni poids à des valeurs normales ;

- l'origine hypophysaire est battue en brèche par un certain nombre de faits

- le retard de croissance d'origine hypophysaire se caractérise par un nouveau-né le plus souvent normal en taille et qui peut continuer à grandir normalement dans les premières annees de la vie ;

- le traitement substitutif par injection d hormone de croissance (7) n a donné aucun résultat probant ;

- dans les rares cas où la recherche en a été faite, il n'a jamais été mis en évidence de lésion de la région pituitaire (66) ;

- le fonctionnement le plus souvent normal des glandes thyroïde et surrénales, des organes sexuels ... prouve une stimulation hypophysaire normale (66) ;

- seule à notre connaissance l observation de BRAUN FALCO et MARCHESCU fait état d'une insuffisance antehypophysaire partielle avec carence ou suppression de secrétions d hormones corticotrope et somatrope (16) mais il s agit d'un cas isolé

• l'origine thyroïdienne, outre les arguments cliniques, est éliminée par un taux normal d'iodémie protidique et une courbe de fixation de l iode 131 par la thyroïde sans anomalie, avant et après administration de T.S H , quand ces examens ont été pratiqués (54).

L'examen anatomopathologique de la thyroïde d'un malade de BLOOM qui a été autopsié a montré une structure glandulaire normale (11).

• les surrénales ne peuvent être mises en cause, puisqu'il n'a été objective que des déficits mineurs en 17 céto et 17 hydroxystéroïdes avec un test de Thorn normal, le bilan surrénalien étant le plus souvent entièrement normal

• aucun argument en faveur d'un nanisme d'origine rénale n'a jamais été trouvé

f- Son évolution est particulière

La croissance, relativement lente au début, se fait à une vitesse relativement constante. Il n'existe pas d'anomalie des soudures épiphysaires

La taille définitive atteinte dépasse toujours 130 centimètres chez le garçon (avec comme chiffre supérieur maximum obtenu jusqu'alors 161 cm) et 120 centimètres chez la fille (avec un maximum de 134 cm noté chez une malade ayant l âge adulte) Ces tailles sont habituellement considérees comme les limites supérieures compatibles avec un nanisme et il faut dire avec BLOOM (11) que ces individus ne peuvent être considérés comme des nains au sens strict

g- Le mecanisme en est encore mal connu

Il faut citer l'hypothèse séduisante de GERMAN, reposant sur l'étude par cet auteur et CRIPPA de cultures à long terme de cellules provenant de biopsies cutanees de sujets atteints (34). Les aspects chromosomiques notés en anaphase et telophase la forte proportion en interphase d'anomalies nucléaires ont fait penser à GERMAN que beaucoup de ces cellules. capables de survivre in vitro sont surement incapables de nombreuses divisions successives . Cassures et réarrangements chromosomiques sont à la base de ce phénomène. avec une incidence sur la division cellulaire expliquant alors le nombre présumé anormalement petit de cellules chez le foetus à terme et une possible intervention sur le retard de croissance après la naissance

h- Sa place dans les retards de croissance intra-utérins est bien à part

Il s agit ici d'un nanisme d'origine génétique, d'une entité clinique propre avec dysmorphies particulières

On ne saurait, en aucun cas le rattacher aux retards de croissance intra-uterins qui ont intéresse Pédiatres et Gynéco-Obstétriciens ces dernières annees et qui représentent un groupe homogène

par l'étiologie qu'il s agisse d'affections du placenta ou à retentissement placentaire direct (toxémie gravidique surtout), d'anomalies de la nidation et de l'équilibre hormonal de la gestation, de maladies maternelles diverses

... par l aspect clinique : enfants à peau sèche, fripée, parfois jaunâtre, desquamante ; activité motrice très souvent exagérée ; malformations congénitales assez fréquentes

par les troubles metaboliques, hypoglycémie en particulier ;

par l'évolution : fréquence des signes de souffrance cérébrale ; évolution mortelle dans 10 % des cas par hémorragie ou oedème cérébroméningés ou du fait des malformations congénitales. A long terme, séquelles psychomotrices dans 15 % des cas (Ces chiffres sont empruntés à la thèse de M.F. PINAUD - 91 - à propos de 134 cas).

B.- LES SIGNES ASSOCIES

Ils ne sont, en aucun cas, utiles au diagnostic. Ils forment un ensemble disparate de dysmorphies mineures d'où émerge un très petit nombre d'anomalies dont la fréquence impose la recherche.

1°- Signes cutanés

Les taches hépatiques (ou taches "café au lait") de taille, de nombre et de localisation diverses - prédominance toutefois des sièges thoracique et abdominal - sont retrouvées une fois sur deux (16 fois sur les 33 cas recensés par GERMAN en 1969 (34).

Elles n'ont pourtant rien de spécifique et SMITH, dans son ouvrage, les signale dans nombre d'affections : outre la neurofibromatose, l'ataxie télangiectasie, le Syndrome de SILVER ... (117).

Ont été signalés également

- un lichen pilaire (11)
- une ichtyose hystrix (7),
- un acanthosis nigricans (23),
- une hypertrichose (132).

Si l'étude des dermatoglyphes a été fort peu pratiquée, elle a montré un aspect inhabituel dans deux cas (18) (34) (69).

2°- Signes muqueux

Ils se limitent à des ulcérations palatines observées chez le malade de HILLMAN (53)

3°- Signes dentaires

L'absence des incisives latérales supérieures a été signalées à trois reprises (122).

L'une des malades de BLOOM aurait eu à la première dentition "deux rangées de dents" (11)

Bien souvent, des anomalies dentaires - retard d'apparition surtout - sont notees dans les observations, mais avec peu de précision.

4°- Signes oculaires

Une microphtalmie avec aniridie de l'oeil gauche affectait le malade de FERRARA (26). Une rétinite pigmentaire est décrite par HOOFT chez un patient : "plusieurs petits foyers péricentraux de dystrophie pigmentaire avec électro-rétinogramme normal" (54). Un des malades de SZALAY (122) présente des télangiectasies conjonctivales.

Plus intéressantes sont les observations faites par LANDAU au fond d'oeil de trois enfants presentant le syndrome : points blanc jaunâtres, en plus ou moins grand nombre, à la partie postérieure, dans la membrane de BRUCH - portion la plus interne de la choroïde - et ressemblant à des corps colloïdes (65). Il ne semble pas que de tels aspects aient été retrouvés depuis mais un examen ophtalmologique complet est loin d'avoir été fait chez tous les malades

5°- Signes osseux

Syndactylies des orteils plutôt que des doigts et souvent de façon bilatérale et symetrique (11), (18), (26), (120), clinodactylie siégeant presque toujours au niveau des auriculaires (11), (66), (81), (132) sont les anomalies les plus fréquentes

Notés avec une moins grande fréquence

= des doigts ou des phalanges surnuméraires, des absences d'orteil et du métatarsien correspondant (11), (125) ;

= un hypertélorisme (115) ;

= une rétrognathie avec palais ogival (115) ;

= des anomalies vertébrales (11), (26), ou costales (26) mineures, sans y inclure les déformations de type cyphoscoliose souvent retrouvées ;

= une luxation de hanche (54), une asymétrie des cols fémoraux (11);

= un genu valgum ou recurvatum

= un pied varus équin .

SMITH signale l'importance de l'hypoplasie malaire et maxillaire (117).

6°- Signes génitaux

Cryptorchidie, non descente d'un testicule ont été notées à plusieurs reprises (11), (23). Une atrophie testiculaire a été observée cliniquement quatre fois dans la série de GERMAN (34).

Mentionnons, enfin, un hypospadias (58), une striction urétrale et un méat étroit.

7°- Signes neuropsychiques

Un retard mental a été noté deux fois sur les 27 premiers malades (34).

Les troubles neuropsychiques des malades de BERTOLINO (aréflexie ostéotendineuse et oligophrénie) (4) et de VYAS (127) sont des faits d'exception.

8°- Autres signes

Signalons sans ordre

= une voix particulièrement aiguë notée par plusieurs auteurs (8), (11), (18), (58),

= l'existence d'une fossette coccygienne et d'un kyste pilonidal (7), (11), (18),

= des anomalies morphologiques nasales ou auriculaires très rarement notées (54),

= une hernie inguinale .,

C H A P I T R E V I

E T U D E B I O L O G I Q U E

Aucun signe biologique, les anomalies chromosomiques et à la rigueur des désordres immunologiques beaucoup moins constants mis à part, ne peut être rattaché à l'affection.

On peut même dire que celle-ci est caractérisée, avec les réserves ci-dessus, par un bilan totalement négatif :

- à la recherche d'une cause de nanisme : pas de signe endocrinien, rénal ni métabolique ;

- à la recherche d'une cause de photosensibilité.

Les seules exceptions semblent être une insuffisance antéhypophysaire partielle avec carence des sécrétions d'hormone corticotrope et somatotrope signalée par BRAUN FALCO et MARGHESCU, et un diabète insipide noté chez un patient par les mêmes auteurs (16), (17).

CHAPITRE VII

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

I -

L'association d'un retard de croissance intra-utérin et d'un érythème télangiectasique du visage photosensible est suffisamment caractéristique pour permettre d'éliminer rapidement un grand nombre de diagnostics

a) Le tableau clinique et biologique des affections comportant des lésions cutanées photosensibles (28) est le plus souvent tellement typique et si lointain de celui du Syndrome de BLOOM qu'il ne saurait y avoir de confusion avec :

== un xeroderma pigmentosum ;

== un albinisme oculo-cutané ;

== une pellagre ;

== un syndrome de Hartnup (éruption pellagroïde, atteinte cérabelleuse, troubles psychiques, aminoacidurie intéressant divers acides aminés ...) ;

== une porphyrie .

* porphyrie congénitale, type Gunther (éruption avant tout bulleuse, pigmentation brune des parties découvertes, hypertrichose érythrodontie, atteinte oculaire, urines rouges contenant avant tout de l'urophorphyrine 1 ; surtout, évolution vers dystrophies et mutilations ; développement staturo-pondéral normal dans la majorité des cas) ;

* protoporphyrie érythropoïétique (seconde enfance et adolescence, éruption de photosensibilisation de type urticarien, très prurigineuse, protoporphyrine globulaire libre considérablement augmentée ; aucune tendance évolutive dystrophique et mutilante ; pas de trouble du développement corporel et intellectuel) ;

== un lupus érythémateux

* chronique (l'hyperkératose ponctuée le caractérise souvent ; dans sa variété "migrans", les lésions superficielles, congestives et très peu kératosiques, en "ailes de papillon" et à poussées estivales très nettes, peuvent poser quelque problème, d'autant que l'histologie n'est pas toujours d'un grand secours ; mais les signes cutanés sont ici isolés, et leur survenue dans l'enfance n'est pas chose fréquente);

* subaigu, simulant une lucite ;

* aigu qui a pour lui l'habituelle diffusion des signes et le syndrome biologique (cellules L.E., anticorps antinucléaires).

b) Les <u>nanismes intra-utérins</u> (92) ne nous retiendront pas plus,

⊕ qu'il s'agisse du nanisme intra-utérin "idiopathique" décrit plus haut (22), (85), (91), (98), (99), (128), qu'étiologies, clinique, biologie et évolution opposent au Syndrome de BLOOM ...

⊛ ou des nanismes intra-utérins dysmorphiques :

++ Syndrome de RUSSEL - SILVER (21), (26), (92) ;

++ Nanisme à nez camus ;

++ Nanisme à tête d'oiseau (SECKEL) ;

++ Syndrome de SMITH - LEMLI - OPITZ (22), (133) ;

++ Syndrome de CORNELIA de LANGE ;

++ Syndrome de FRANCOIS (29), (54), (122).

Ces nanismes se caractérisent par des dysmorphies majeures propres à chacun d'entre eux, une absence de signes cutanés ; ils ne se rapprochent guère du Syndrome de BLOOM que par leur aspect général et des aberrations mineures : taches "café au lait" du Syndrome de RUSSEL-SILVER, syndactylies et cryptorchidie du nanisme à tête d'oiseau ... Le caractère inconstant de ces dernières anomalies dans l'érythème télangiectasique congénital et dans ces affections, leur intérêt minime dans le diagnostic accuse encore la séparation entre le Syndrome de BLOOM et ces nanismes.

II-

Restent à considérer les affections où s'associent des anomalies cutanées - le plus souvent à type d'atrophie -, des troubles du développement, plus ou moins importants, et des troubles variés, le tout apparu après les premiers mois :

== Syndrome de RUBINSTEIN et TAYBI (21) (92) : seuls éléments de rapprochement avec le BLOOM, le nanisme - à début post-natal il est vrai - et l'existence d'une télangiectasie.

== Progeria de l'enfant (ou Syndrome de HUTCHINSON et GILFORD)

Prototype de sénilité prématurée (1), (54), (122), (123) ; les signes en sont les suivants :

⊕ peau mince, ridée, flétrie, atrophique, avec zones de pigmentation brun jaunâtre ; perte de l'infiltration graisseuse sous-cutanée ;

⊕ alopécie précoce ; hypoplasie unguéale ; troubles dentaires ..

⊕ retard de croissance évident vers 6 - 18 mois ; hypoplasie faciale avec micrognathie ; anomalies osseuses variées ; hypogénitalisme ; retard intellectuel variable ;

⊕ rhumatisme déformant avec fibrose périarticulaire, ostéoporose, d'apparition tardive comme l'artériosclérose qui cause en règle la mort prématurée des sujets atteints.

== Syndrome de WERNER (1), (54), (66), (122) :

⊕ de constitution tardive, c'est la progeria de l'adulte ;

⊕ naissance et premier développement sont normaux ;

⊕ tôt dans la 2ème décade, les cheveux deviennent gris et peu après, la courte stature devient manifeste ; les extrémités sont d'apparence mince. L'atrophie cutanée est importante. Au niveau des points de pression se développent des plages hyperkératosiques douloureuses et des ulcérations de cicatrisation lente .

⊕ de la 2ème à la 4ème décade, apparaît une cataracte bilatérale qui conduit rapidement à la cécité ;

⊕ parmi les anomalies associées, alopécie et canitie précoces, atteinte unguéale et dentaire, hypogénitalisme ; diabète dans 20 % des cas, insulinorésistant, parfois avant toute manifestation ; ostéoporose ...

⊕ l'évolution rejoint celle de la progeria de l'enfant, dominée qu'elle est par l'artériosclérose. Il est à noter qu'assez souvent l'apparition d'un cancer assombrit le pronostic.

⊕ il s'agit d'une affection héréditaire de transmission autosomique récessive.

== Syndrome de ROTHMUND (11), (54), (58), (66), (122).

⊕ affection hérédofamiliale à caractère récessif, il apparaît entre deux mois et trois ans, avec une prédominance féminine ;

⊕ le début se fait au front, aux joues avant d'atteindre les oreilles par un érythème réticulé avec oedème infiltration aspect brillant et vernissé de la peau ;

⊕ à la période d'état, atrophie cutanée de type poïkilodermique, avec pigmentation, achromies, télangiectasies, sans état sclérodermique associé ; ces lésions s'étendent ensuite aux membres, parfois au tronc. La photosensibilité des éléments peut se voir (54) (55) ;

⊕ le faciès est caractéristique avec un aspect de "triangle inversé" ; une cataracte précoce (3 - 5 ans) est associée, bilatérale et évoluant rapidement ; les troubles des phanères sont discrets comme le sont les troubles endocriniens ...

⊕ les troubles constitutionnels sont de moyenne importance : hypotrophie staturale discrète portant surtout sur les mains et les pieds ;

⊕ le niveau mental est moyen ...

== Syndrome de THOMSON ou poïkilodermie congénitale (11),(54), (58), (66), (96).

Il est proche du précédent auquel il est parfois assimilé :

⊕ les signes cutanés sont très comparables à ceux du Syndrome de ROTHMUND : oedème rosé des pommettes au début avec télangiectasies, les lésions diffusant progressivement et évoluant vers un état poïkilodermique. Une photosensibilité occasionnelle a été notée (54), (66);

⊕ le faciès est identique à celui du ROTHMUND ; il existe des anomalies unguéales, dentaires et squelettiques ;

⊕ le pronostic est favorable car il n'existe ici ni trouble oculaire, ni trouble endocrinien, ni ostéoporose, ni artériosclérose ;

⊕ si le développement statural est considéré le plus souvent comme normal ; BLOOM note que la petite stature des sujets atteints n'est pas rare (11).

Si certains auteurs, VILANOVA en particulier (126), tentent d'assimiler les Syndromes de ROTHMUND et THOMSON au Syndrome de BLOOM, il faut accorder avec BLOOM (11) une place importante à l'hyperpigmentation et à la diffusion des lésions dans la poïkilodermie congénitale, aux anomalies oculaires dans le Syndrome de ROTHMUND pour dissiper la majeure partie des problèmes.

== Syndrome de COCKAYNE (54), (66), (70), (122) :

Il se rapproche du Syndrome de BLOOM par le retard de croissance qui ne devient ici évident que vers 3 - 4 ans, et par une photosensibilité cutanée constante

Les anomalies oculaires (atrophie optique, rétinite pigmentaire), la surdité, le retard mental, les signes neurologiques, l'ostéoporose et l'artériosclérose, pour ne citer que les aberrations les plus constantes, suffisent à les séparer.

== Ataxie Télangiectasie (66).

Le Syndrome décrit par LOUIS-BAR associe :

⊕ une courte stature ;

⊕ une ataxie progressive ;

⊕ des télangiectasies cutanées et conjonctivales ; la photosensibilité des lésions cutanees peut se voir, avec atrophie et pigmentation résiduelles ; des taches café au lait peuvent être présentes ;

⊕ des troubles immunologiques importants.

Surtout, comme pour le Syndrome de BLOOM, il existe ici un risque élevé d'évolution vers des affections malignes (leucémie, lymphome, maladie de HODGKIN) et des anomalies chromosomiques de type cassure, assez fréquentes.

== Dyskératose congénitale (66).

Débutant vers 5 - 10 ans, se transmettant en récessivité, cette affection touche presque exclusivement les garçons.

Les modifications cutanées siègent surtout au visage avec télangiectasies, atrophie, pigmentation ; la photosensibilité y est rare. Il s'y associe une hyperkératose avec hyperhidrose palmo-plantaire.

Des leucoplasies de muqueuses variées, des anomalies unguéales, dentaires, oculaires, une pancytopénie achèvent de caractériser la dyskératose

La petite taille des sujets atteints est rarement observée.

C H A P I T R E V I I I

P R O N O S T I C E T T R A I T E M E N T

I. - PRONOSTIC -

SYNDROME de BLOOM et AFFECTIONS MALIGNES -

L'évolution du retard de croissance et des lésions cutanées photosensibles a été envisagée précédemment.

Plus intéressante est la constatation, dès 1965, par GERMAN et SAWITSKY, de la survenue possible au cours de l'évolution du Syndrome de BLOOM, d'affections malignes (39) (104). Cette donnée est reprise ensuite par de nombreux auteurs, entre autres KEUTEL (59), LANDAU (66), RAUH (94), SCHOEN et SHEARN (107), SZALAY (122), et représente l'aspect évolutif majeur de l'affection.

MILLER, en 1967, identifie cinq catégories de sujets "à risque exceptionnellement haut de leucémie", chez lesquels la probabilité de développement d'une leucémie dans un temps relativement court est supérieure ou égale à 1 sur 100 : la deuxième catégorie énoncée correspond aux affections avec tendance aux cassures chromosomiques et le syndrome de BLOOM en est l'exemple principal (79).

En octobre 1971, sur les 45 cas recensés, 7 cas avec leucémie ou cancer dans leur évolution, soit 15 % :

- Cas n° 1 - G.S... Décès à 26 ans 1/2 d'une érythromyélose aiguë (maladie de DI GUGLIELMO).

- Cas n° 2 - S.B... Décès à 13 ans d'une leucémie aiguë myéloblastique.

- Cas n° 4 - G.H... Présenté par BRUNSTING en 1957. Classé en octobre 1971 dans les évolutions malignes. Pas de précision supplémentaire.

- Cas n° 5 - J.O... Décès à 32 ans. Carcinome de la base de la langue.

- Cas n° 19 - S.T... Décès à 23 ans d'une leucémie aiguë myéloblastique.

- Cas n° 37 - A.C... Leucémie ou cancer : pas de précision supplémentaire.

- Cas n° 39 - S.P... Leucémie et cancer de localisation non précisée.

Sans faire intervenir actuellement la part du caractère congénital de l'affection, des anomalies immunitaires et des aberrations chromosomiques dans cette possibilité évolutive, tous ces facteurs pouvant intervenir dans l'oncogénèse, on ne peut s'empêcher, d'une part, de faire un rapprochement entre le syndrome et des maladies comme l'anémie de FANCONI et l'ataxie télangiectasie, d'autre part, de mettre l'accent sur la nécessité d'une surveillance clinique et hématologique soigneuse de ces sujets.

II. - TRAITEMENT -

Les caractères mêmes de l'érythème et du nanisme font présager d'emblée la faillite des diverses thérapeutiques.

1°) Traitement préventif :

On ne peut guère proposer à ces malades que d'éviter les expositions solaires prolongées et d'utiliser, surtout au visage, des crèmes antisolaires efficaces ...

2°) Traitement curatif :

Les diverses tentatives ont été très décevantes, ce qui se conçoit facilement :

a) Lésions cutanées photosensibles

Les stéroïdes locaux ont donné des résultats médiocres ou nuls (26), (25).

Les injections biquotidiennes de Bismuth préconisées par TORRE (125) n'ont donné aucun résultat ; l'indication en avait été portée à une époque où la nature lupique de l'érythème télangiectasique du visage avait ses défenseurs.

La prise orale de médicaments "photoprotecteurs" a été essayée à plusieurs reprises, en particulier par CURTH (23), LANDAU (66), TORRE (125). Le premier fait mention d'un certain bénéfice de ce type de thérapeutique sans autre précision. TORRE, chez son malade, a prescrit de la Quinacrine (Atebrine) : le traitement a dû être arrêté par suite de l'apparition d'un ictère mais les lésions cutanées avaient incontestablement diminué.

b) Nanisme

L'institution d'un régime hypercalorique à un de ses malades par HILLMAN (53) n'a donné aucun résultat ; le nanisme intra-utérin n'a aucun rapport avec le nanisme hypocalorique.

Résultat négatif de l'injection d'hormone de croissance (7). KATZENELLENBOGEN (58) a constaté qu'un traitement par les hormones sexuelles, prescrites à petites doses et durant des périodes courtes, accélérait la croissance chez un enfant porteur du syndrome.

Les données relatives aux glucocorticoïdes ne sont pas univoques : HILLMAN (53) note après traitement un gain notable de poids avec léger gain de taille vite suivis d'une perte de poids et d'une accélération de la croissance, ce qui est en accord avec l'opinion communément admise d'une action inhibitrice de ces hormones sur la croissance. BLOOM (11) observe une amélioration globale de poids et taille après un traitement de trois mois.

C H A P I T R E I X

D O N N E E S I M M U N O L O G I Q U E S

I. - LES FAITS -

⊕ GERMAN, en 1969 (34), envisageant les signes associés au Syndrome de BLOOM, mentionne 6 cas avec diminution des immunoglobulines (cas 11 et 12 de SZALAY, cas 15 de BLOOM revu par SCHOEN et SHEARN, cas 21 de LANDAU, cas 22 et 23 d'OPITZ). Les malades d'OPITZ n'ayant pas été publiés et la publication de SZALAY ne comportant pas de précision sur le bilan immunologique de ses malades, nous n'avons des données suffisantes que sur 2 de ces 6 malades, auxquels il faut rajouter l'observation de BLOOM et GERMAN, publiée en 1971 (12), les malades de BRAUN FALCO et MARCHESCU (17), de KEUTEL (59) et de RAUH (94). Donc au total, 11 cas avec immunoglobulines abaissées et précisions sur 7 d'entre eux.

En tenant compte de l'âge, les résultats des dosages immunochimiques montrent qu'on peut répartir ces 7 cas de la manière suivante

IgM	IgA	IgG	
↘	↘	→	3 cas (12) (66) (94)
↘	↘	↘	2 cas (59) (107)
→	↘	↘	1 cas (17)
→	↘	→	1 cas (59)

Notre malade présente un déficit dissocié avec baisse de la seule fraction d'immunoglobuline A (IgA), comme la malade de KEUTEL.

Deux faits à remarquer dans l'étude de ces observations : à l'exception du malade de LANDAU qui présentait des infections respiratoires à répétition dans la première enfance, les autres sujets semblent avoir été indemnes de signe clinique orientant vers un déficit immunologique ; d'autre part, dans les 7 cas et chez notre malade, les immunoglobulines de type A sont abaissées de façon notoire.

⊕ A l'opposé, trois malades, ceux de FERRARA (26), de MATSUDA (75) et de MOSCHOS (81) ont une immunoélectrophorèse et des dosages immunochimiques normaux. Les deux malades de KATZENELLENBOGEN (58) ont un chiffre satisfaisant de protéines sériques totales et une électrophorèse plasmatique exempte d'anomalie, mais immunoélectrophorèse et estimation quantitative des immunoglobulines n'ont pas été pratiquées, ce qui ne saurait faire éliminer formellement un déficit.

II. - INTERPRETATION -

a - Les résultats des dosages immunochimiques révèlent que les malades présentent, de façon inconstante - mais seuls 15 sur 45 ont été explorés - des déficits dissociés en immunoglobulines de types divers. Il convient de rapporter chaque fois les taux aux valeurs normales pour les âges considérés (118). Il serait, par ailleurs, souhaitable pour affirmer la réalité du déficit immunitaire, d'avoir un bilan comportant :

** pour l'exploration de l'immunité humorale, outre électrophorèse, immunoélectrophorèse et dosages immunochimiques, la recherche de la production d'anticorps circulants (isohémagglutinines ; anticorps réagissant avec des antigènes communément rencontrés - antistreptolysines, antistaphylolysines - ou induits par des vaccinations) et le nombre de cellules plasmocytaires au myélogramme ;

** pour l'exploration de l'immunité cellulaire, le nombre de petits lymphocytes circulants ; l'étude des organes lymphoïdes, ganglions, rate, amygdales, végétations, thymus ; l'étude de l'hypersensibilité retardée (intradermo-réactions à la tuberculine et à la candidine ; étude de la réponse immunitaire à une sensibilisation cutanée par des corps chimiques tels le dinitrofluorobenzène ou le dinitro-chlorobenzène ; étude in vitro de la transformation des petits lymphocytes sous phyto-hémagglutinine).

Seule à notre connaissance l'observation de BLOOM et GERMAN publiée en 1971 (12) fait état d'un trouble de l'hypersensibilité retardée.

Par ailleurs, les explorations immunologiques au sein des familles des sujets porteurs de syndrome de BLOOM sont trop peu nombreuses pour qu'on puisse en tirer une conclusion.

Ainsi, aucune anomalie immunologique spécifique n'est retrouvée de façon habituelle, la baisse de l'immunoglobuline de type A étant le seul point commun des déficits dissociés observés. Peut-être un bilan

systématique de l'immunité chez les malades porteurs de syndrome de BLOOM fera-t-il avancer le problème et donnera du poids à l'hypothèse de LANDAU qui suggérait à ce niveau, dès 1966, un nouvel aspect de l'affection.

b - Notre malade présente un déficit isolé en IgA, sans signe clinique de la naissance à l'âge de 14 ans pouvant orienter vers un déficit immunitaire, sans autre trouble de l'immunité humorale et de l'immunité cellulaire.

La synthèse de l'IgA commence à la fin du premier mois de la vie ; elle s'accroît lentement, atteignant en général 50 % du taux moyen de l'adulte vers l'âge de 4 ans. Le degré d'accroissement de cette synthèse est très variable d'un enfant à l'autre, mais on admet que le taux sérique adulte est pratiquement atteint à la puberté (130). Chez l'adulte, il faut tenir compte des variations d'un sujet à l'autre, variations qui se font dans des proportions plus importantes que pour les deux autres grandes classes d'immunoglobulines. Quoiqu'il en soit, et malgré les chiffres quelque peu différents des divers auteurs, on retiendra les valeurs données par SELIGMANN, soit un taux moyen de 2,2 g/l avec un écart moyen de 0,8 (112).

Il convient d'être prudent dans l'interprétation des résultats et ne considérer comme pathologique chez l'enfant qu'un déficit profond en IgA. WEST, en reprenant 13 observations d'enfants ayant un déficit important et isolé en IgA avait une majorité de taux inférieurs à 0,5 g/l (130) ; dans la série publiée plus récemment par CLAMAN, tous les taux étaient inférieurs à ce chiffre et l'absence d'IgA salivaire détectable était une autre caractéristique de ces déficits notoires.

L'IgA sécrétoire n'a pas été dosée chez notre malade pour laquelle il faut conclure à un déficit isolé en IgA notable mais non sévère. Il n'existait pas chez elle de syndrome caractérisé d'infections à répétition, pas plus que dans la série de WEST ou dans les observations rapportées par SELIGMANN de déficit total en IgA chez l'adulte (111).

III. - DEFICITS IMMUNOLOGIQUES ET HEMOPATHIES -

La fréquence de survenue d'une hémopathie maligne au cours d'un syndrome immunologique déficitaire est suffisamment grande pour qu'on ne puisse parler d'association fortuite.

Parmi les déficits immunitaires congénitaux (87) :

=== l'agammaglobulinémie de BRUTON, touchant exclusivement le garçon, avec taux des immunoglobulines effondré et hypersensibilité retardée intacte ; SELIGMANN, en 1966, dénombrait déjà trois observations de leucémie aiguë ou de lymphosarcome chez des enfants atteints (111).

=== l'athymo-lymphoplasie ou agammaglobulinémie de type Suisse, avec immunoglobulines nulles et absence de réactions d'hypersensibilité retardée, atrophie de l'ensemble du tissu lymphoïde - thymus surtout - peut voir son évolution, mortelle avant la deuxième année dans la plupart des cas, encore hâtée par l'apparition de lymphomes (41).

=== l'ataxie télangiectasie, qui outre sa clinique caractéristique déjà rapportée, associe un déficit de l'immunité humorale - portant surtout sur la fraction IgA - à un déficit de l'immunité cellulaire (anomalies des réactions d'hypersensibilité retardée, lymphopénie et test de transformation lymphoblastique diminué, ganglions lymphatiques hypoplasiques, thymus absent ou anormal) ; plus de 10 % des sujets porteurs évoluent vers une affection maligne de type lymphoréticulaire (HODGKIN, lymphoréticulosarcome ; leucémie lymphoïde) (25), (52), (57), (90).

=== le syndrome de WISKOTT-ALDRICH, qui atteint le garçon et se caractérise cliniquement par des infections O.R.L. répétitives, un eczéma et une thrombopénie ; d'évolution gravissime avant 7 ans, les troubles de l'immunité touchent les deux secteurs cellulaires et humoral de façon dissociée, des cas de lymphomes et de leucémies ont été signalés (87).

=== le syndrome de CHEDIAK HIGASHI, qui associe un albinisme partiel et des infections cutanées ; l'activité phagocytaire du polynucléaire est perturbée ; des lymphomes ont été décrits dans son évolution (87).

Parmi les déficits immunitaires secondaires :

+++ le myélome : l'immunité cellulaire y est normale, il existe des anticorps anormaux, un excès d'IgA et d'IgG monoclonales, un déficit de la production des immunoglobulines normales (19).

+++ la maladie de WALDENSTROM, avec immunité cellulaire normale, taux bas des immunoglobulines normales, taux excessif de globulines IgM anormalement homogènes (41).

+++ la maladie de HODGKIN avec immunité cellulaire diminuée et immunité humorale faiblement et inconstamment perturbée (41).

+++ la leucémie lymphoïde chronique où aux anomalies des cellules souches s'associent des troubles de l'immunité cellulaire et de la production des immunoglobulines (41).

Plusieurs observations ont été publiées de malades présentant depuis plusieurs années un syndrome de déficit en immunoglobulines, global ou dissocié, et chez qui sont survenues des proliférations du tissu lymphoïde malignes ou à potentialité maligne : lymphome giganto-folliculaire, HODGKIN, lymphoréticulosarcome (111).

MAC KELVEY étudie les modifications des immunoglobulines dans divers états pathologiques, entre autres les leucémies (73).

⊕ il rapporte 14 cas de leucémie lymphoïde chronique avec des taux effondrés des 3 immunoglobulines, ce qui coïncide bien avec la production très abaissée d'anticorps et l'augmentation des infections rapportées

dans cette affection. La proportion des sujets porteurs d'une leucémie lymphoïde chronique présentant un déficit en immunoglobulines varie entre 30 et 65 % selon les séries.

Le plus souvent, le déficit apparaît en cours d'évolution chez des sujets n'ayant pas présenté auparavant de susceptibilité anormale aux infections et tend à s'accentuer progressivement au cours de la maladie.

Plus rarement, mais de façon indiscutable, une longue période d'infections à répétition précède la première manifestation clinique de la leucémie et fait douter du caractère secondaire du déficit en immunoglobulines.

⊕ Dix patients porteurs d'une leucémie myéloïde chronique sont rapportés avec un taux d'IgA abaissé mais des concentrations normales d'IgG et d'IgM : dans ce type de leucémie, les sujets atteints ont généralement une production normale d'anticorps.

⊕ La seule anomalie notée dans cette étude chez des patients porteurs d'une leucémie aiguë est une baisse isolée de l'IgA. Si les anomalies du bilan immunologique, ne sont pas aussi fréquentes que dans la leucémie lymphoïde chronique, de nombreux auteurs ont relevé néanmoins des déficits modérés, globaux ou dissociés : citons les 3 cas de déficit global des 3 immunoblobulines de SELIGMANN et pour mémoire, le cas de leucémie aiguë lymphoblastique dans une maladie de BRUTON publié par PAGE, GOOD et HANSEN (87).

COMMENT ESSAYER D'INTERPRETER LES FAITS PRECEDENTS ?

. Pour SELIGMANN (111), le déficit immunitaire pourrait être primitif et favoriser la survenue de l'hémopathie maligne en permettant le développement des cellules mutantes normalement reconnues et détruites ou en facilitant le rôle nocif d'un virus oncogène.

Une deuxième hypothèse avancée par cet auteur consiste dans l'absence de réponse normale à des stimulations antigéniques répétées aboutissant à une hyperplasie fonctionnelle des organes lymphoïdes qui pourrait secondairement évoluer vers la transformation maligne. Le dénominateur commun serait un désordre fonctionnel des cellules lymphoïdes (de mécanisme non déterminé : trouble de différenciation du système lymphoïde ? Anomalie thymique ?) responsable du déficit en immunoglobulines puis de la prolifération maligne.

. La dualité du système lymphoïde central mise en évidence chez l'animal avec le thymus responsable de l'immunité cellulaire et la bourse de FABRICIUS responsable de l'immunité humorale a pu être rapportée à l'homme.

La bourse de FABRICIUS individualisée dans le sac cloacal du poulet, n'existe pas chez l'homme ; son équivalent, après que des auteurs aient envisagé successivement les amygdales, l'appendice, les plaques de PEYER, semble être disséminé dans les structures lymphoïdes de la sous-muqueuse digestive. GOOD (41), en limitant son étude aux affections malignes lymphoréticulaires, pense que le même déficit cellulaire lymphoréticulaire qui est à la base du déficit immunologique prédispose le malade à ce type d'affections malignes. Les études sur les affections malignes expérimentales du système lymphoïde chez l'animal (PETERSON et BURMESTER, LANSING, FURTH...) révèlent que peuvent être impliqués pour certaines, le système thymodépendant, pour d'autres, le système bursodépendant et commencer au sein même de l'organe central du système impliqué.

Il semble assez probable que les affections lymphoréticulaires de nature maligne comme les déficits immunologiques soient en rapport avec une anomalie de maturation.

Quatre facteurs peuvent intervenir dans le déclenchement d'une affection maligne lymphoréticulaire :

- un agent oncogénique, probablement viral ;

- une susceptibilité génétique ;

- une population de cellules immatures qu'un facteur inducteur paut amener à proliférer et devenir malignes ;

- un "environnement" approprié où l'on fait souvent intervenir des agents hormonaux.

Néoplasies et phénomènes immunitaires peuvent provenir d'anomalies génétiques ou induites, dont la révélation repose sur la relation entre le système thymodépendant et le système producteur d'immunoglobulines (41).

La théorie de GREEN (43) s'appuie sur des faits expérimentaux et stipule que des changements fondamentaux surviennent dans la cellule cancéreuse, en particulier la perte d'identité immunologique de la cellule. Des antigènes spécifiques du tissu sont réduits ou absents dans la fraction microsomiale des cellules cancéreuses. Les facteurs cancérogènes provoquent une réaction immunologique. Une déficience en complexe lipide - A R N - protéine pourrait être le départ de la cellule cancéreuse.

BURNET insiste sur la notion de surveillance immunologique (19) qui dérive non seulement de travaux expérimentaux sur la carcinogénèse par hydrocarbures polycycliques et virus oncogènes, mais, indirectement, d'exemplescliniques, entre autres le cancer de la prostate.

Les diagnostics histologiques fréquents de cancer prostatique à l'autopsie font penser qu'une accumulation même importante de cellules malignes peut ne jamais aboutir à un envahissement de l'organe intéressé par ces cellules, vraisemblablement transformées ou détruites ; une quantité suffisante de mutant anti génique est nécessaire pour déclencher une réaction immunologique, la reconnaissance des cellules malignes et leur destruction.

Ceci rejoint les travaux de SOUTHAN cités par BURNET

"des cellules cancéreuses inoculées au sujet normal sont rapidement transformées ; chez les patients porteurs de cancer, elles persistent et montrent souvent une prolifération locale. Chez les sujets d'un certain âge porteurs de cancer, le mécanisme de surveillance est devenu moins actif et permet la prolifération de cellules malignes"(19).

Quoiqu'il en soit, le Syndrome de BLOOM semble pouvoir, dans un certain nombre de cas, associer à ses signes habituels un déficit en immunoglobulines dont on ne peut complètement réfuter la participation à l'évolution maligne possible. Un recul est nécessaire pour savoir si cancers et leucémies surviennent beaucoup plus volontiers chez les sujets porteurs d'un tel déficit et s'il existe un trouble plus spécifique de la série immunitaire que ceux relevés jusqu'à ce jour.

C H A P I T R E X

G E N E T I Q U E

I - TRANSMISSION HEREDITAIRE -

Le Syndrome de BLOOM se transmet sur le mode récessif autosomique : l'entité clinique n'apparaît que chez les individus homozygotes pour le gène mutant particulier.

D. BLOOM a dressé dès 1965 une liste - qu'il ne prétend pas exhaustive - des génodermatoses : l'érythème télangiectasique congénital avec nanisme voisine dans le chapitre des affections transmises en récessivité autosomale avec la poïkilodermie congénitale, les Syndromes de ROTHMUND et de WERNER, la dyskératose congénitale, syndromes dermatologiques déjà envisagés au diagnostic différentiel (9).

Les principaux caractères de ce type de transmission héréditaires sont retrouvés (121) :

** observation dans les deux sexes, la prédominance masculine pouvant être due à une survie différente in utero (34) ;

** parents normaux ;

** fréquence des cas sporadiques ; le syndrome devrait, théoriquement, atteindre en moyenne un sujet sur quatre par famille : la description de 7 cas familiaux seulement en octobre 1971 - avec un maximum de 2 cas par famille - et la survenue de façon le plus souvent isolée du syndrome peuvent s'expliquer par la non viabilité de certains enfants ou des morts foetales in utero. (11) (37) (132) ;

** la consanguinité parentale (11 cas en 1969) apporte un argument de poids à la récessivité autosomale et serait d'autant plus souvent retrouvée que la maladie est plus rare (11) (34) (37) (69).

II - DONNEES CYTOGENETIQUES -

Introduites pour la première fois dans l'étude de l'affection par J. GERMAN en 1964 (33), leur intérêt n'a cessé de croître depuis.

A.- Moyens d'étude.

L'examen des chromosomes mitotiques en microscopie optique a été réalisé :

== le plus souvent à partir des lymphocytes du sang périphérique mis en culture et après stimulation par la phytohémagglutinine ;

== parfois sur la moelle hématopoïétique, directement ou après culture, cette méthode étant toujours couplée avec la précédente (55) (81) (104) ...

== dans quelques cas à partir de cultures de fibroblastes provenant de biopsies cutanées (12) (39) (94), l'étude des lymphocytes en culture étant faite conjointement.

B.- Résultats.

1 - Fréquence des anomalies chromosomiques.

Des anomalies chromosomiques ont été dénombrées dans 26 des 33 premiers cas publiés par GERMAN en 1969 (34), auxquels on peut rajouter au moins 7 cas publiés ensuite.

Si l'on tient compte du fait que dans les résultats négatifs les auteurs invoquent assez souvent des défauts techniques, on peut pratiquement conclure que ces anomalies sont constantes et semblent devoir faire partie des signes majeurs de l'affection (120).

Elles ont été observées dans l'immense majorité des cas dans des cultures de lymphocytes du sang périphérique et ceci n'est pas à rattacher à la seule fréquence d'utilisation de la méthode. Comme dans l'anémie de FANCONI, les examens sur sang périphérique montrent beaucoup plus souvent les anomalies recherchées que les caryotypes sur moelle : ces derniers gardent néanmoins toute leur valeur, étant donnée la résistance de la moelle aux divers facteurs pouvant induire ce type d'anomalie (121).

Seul le cas de MOSCHOS (81) fait état d'un taux élevé d'anomalies sur culture médullaire, la culture sanguine ayant révélé des chromosomes mitotiques normaux.

2 - Description des anomalies chromosomiques rencontrées.

Il faut souligner d'emblée qu'il s'agit d'anomalies de structure trouvées dans des cellules isolées et non d'une modification numérique ou structurale du caryotype.

Les descriptions, depuis celle de GERMAN en 1965 (37), sont nombreuses : entre autres auteurs, citons HOOFT (54), KEUTEL (59), LANDAU (66) et RAUH (94).

A la métaphase, chaque chromosome est formé de deux chromatides unies en un point appelé centromère. Les anomalies vont pouvoir affecter une seule chromatide ou les deux (lésions isochromatidiennes ou chromosomiques) : elles sont du type cassure et réarrangement. Un très faible pourcentage de figures semblables s'observant chez le sujet normal, il sera toujours nécessaire de se référer à une population témoin.

=== Anomalies chromatidiennes

il s'agit de cassureset de figures d'échange. Les cassures sont des interruptions distinctes de la continuité de la chromatide avec séparation d'une partie de cette dernière. Les échanges sont des groupements anormaux résultant de cassures chromatidiennes avec réunion du matériel génétique (66).

=== Anomalies chromosomiques :

les cassures, portant sur les deux chromatides d'un même chromosome, toujours au même niveau, vont produire des fragments de taille variable, centriques - et alors difficiles à distinguer de petits chromosomes - ou acentriques.

Echanges et réarrangements vont aboutir à des aspects variés :

- chromosome en anneau, très rarement retrouvé en fait dans l'affection ;

- chromosomes à 2 centromères (dicentriques) ;

- chromosomes dépourvus de centromères (acentriques) ;

- chromosomes monocentriques anormaux par leur taille ;

- figures triradiales formées par échanges chromatidiens entre 2 chromosomes ;

- figures quadriradiales relevant du même processus : la configuration quadriradiale, souvent égale et symétrique - entre chromosomes homologues - a été décrite par GERMAN en 1964 (33) ; trouvée par cet auteur à une fréquence appréciable (5 % des cellules en division), retrouvée ensuite dans la plupart des cas, elle semble être, sinon spécifique, du moins particulièrement importante dans l'étude cytogénétique de l'affection. Elle suggère pour GERMAN, si l'état des chromosomes in vitro reflète leur activité in vivo, un haut taux de "crossing over somatique" (33).

=== Une aneuploïdie a été notée par de nombreux observateurs, GERMAN et CRIPPA (39), LANDAU (66) .

Tous les auteurs, GERMAN en particulier, s'accordent à insister sur la prépondérance des anomalies chromosomiques par rapport aux anomalies chromatidiennes dans le Syndrome de BLOOM (11) (37) (59) (104).

3 - Evolution des anomalies chromosomiques.

Il est regrettable que les examens cytogénétiques aient rarement été répétés chez les enfants présentant l'affection.

Deux faits, bien qu'isolés, semblent pourtant particulièrement intéressants à souligner :

+++ la possibilité d'apparition secondaire d'anomalies chromosomiques notée par SCHOEN et SHEARN (107) chez leur malade : à l'âge de 2 ans les études cytogénétiques avaient montré des chromosomes normaux alors que 2 ans et demi plus tard il existait de toute évidence des anomalies chromosomiques ;

+++ l'acroissement des figures anormales peu avant le développement d'une affection maligne ; un des malades de BLOOM (104) a subi 7 examens chromosomiques échelonnés sur trois ans, dont un quelques jours avant son décès dans un tableau de leucémie aiguë montrant indiscutablement une plus forte proportion d'anomalies chromosomiques.

Aussi, la surveillance des malades chez qui le diagnostic a été porté doit être clinique, hématologique - sang périphérique et moelle hématopoïétique - et cytogénétique d'autant que des anomalies chromosomiques ont été constatées à des examens antérieurs.

4 - Etude familiale.

Si les cas familiaux et les cas de consanguinité parentale avaient fait évoquer à WOLF, dès 1963 (132) et avant toute description, la participation éventuelle d'aberrations chromosomiques, les études des familles des malades sur le plan cytogénétique ont rarement été faites et la plus grande variabilité règne dans les résultats : caryogrammes normaux chez les parents et dans la fratrie de malades de LANDAU (66) et de BLOOM (104) ; anomalies chromosomiques des parents, frères et soeurs de malades de BRAUN FALCO (17) et de KEUTEL (59).

III - ANOMALIES CHROMOSOMIQUES et CARCINOGENESE -

A.- Introduction.

L'idée de rattacher les affections malignes à des anomalies des chromosomes n'est pas récente puisqu'émise dès 1914 par BOVERI, 24 ans après la description par VON HANSEMAN de mitoses multipolaires dans les tissus cancéreux.

Si WINGE en 1930 propose la théorie clonale des aberrations chromosomiques dans les néoplasies, les progrès en matière de cytogénétique sont plus récents.

C'est en 1960 que NOWELL et HUNGERFORD sont venu révéler une anomalie chromosomique spécifique d'une hémopathie maligne, le chromosome Philadelphie dans la leucémie myéloïde chronique (2).

MILLER, en 1967, classe les sujets présentant un haut risque de leucémie, sans préjuger de la nature de celle-ci (79) : si l'on excepte le jumeau vrai d'un leucémique et la fratrie des leucémiques, il ne reste que des sujets présentant des anomalies chromosomiques, extrachromosomes, cassures chromosomiques acquises ou spontanées.

Bien que les tumeurs solides aient été moins étudiées à ce sujet, les observations faisant état des rapports de ces tumeurs avec des anomalies chromosomiques sont nombreuses : citons simplement pour exemple l'observation en 1963 par ISCHIHARA et collaborateurs de grands chromosomes télocentriques dans des cancers de l'ovaire.

B.- Hémopathies malignes.

Les données de la littérature sont très variables suivant le type d'hémopathie considérée. Tous les auteurs, SANDBERG (102) et SCHROEDER (110) notamment, insistent sur l'importance des résultats acquis sur des prélèvements médullaires examinés directement.

⊕ Leucémie myéloïde chronique.

Le chromosome Philadelphie (Ph 1) est retrouvé dans des proportions variant de 60 à 100 % des Leucémies Myéloïdes Chroniques suivant les auteurs. Il s'agit d'un autosome de petite taille du groupe G et situé en 22 qui a perdu les 4/5 de ses bras longs. Le nombre des chromosomes reste à 46.

Si d'autres anomalies chromosomiques ont été signalées (de nombre plus que de structure) dans ce type de leucémie, le chromosome Philadelphie est d'un intérêt tout particulier : aucune observation n'en a été faite chez le sujet normal ; chez le sujet atteint, il n'a été mis en évidence que dans le tissu hématopoïétique ; presque constant dans les préparations médullaires, sa présence dans les cellules sanguines est un "indicateur" d'évolution (son absence caractérise les périodes de rémissions thérapeutiques) ; il peut apparaître enfin précocément, exceptionnellement toutefois, avant le début clinique de la leucémie (2).

Dans l'acutisation des Leucémies Myéloïdes Chroniques de nouvelles anomalies peuvent apparaître : perte d'un chromosome en 2, surnumération pouvant atteindre des paires diverses (surtout dans le groupe 6 - 2) amenant à envisager le concept d'évolution clonale, bien mis en évidence par LEJEUNE, à qui la description en sera empruntée (68) (101) :

"Toute anomalie chromosomique, quelle que soit sa nature, semble créer un état de déséquilibre dans le caryotype qui entraîne à un moment donné des mitoses anormales telles qu'un chromosome surnuméraire apparaît.

Lors des mitoses suivantes cet élément isolé tend à la diploïdisation. Par la suite, un nouveau chromosome surnuméraire apparaît sur une autre paire qui subira à son tour une diploïdisation et ainsi de suite ... "

⊕ Leucémie lymphoïde chronique.

Les résultats sont ici très disparates : quelques observations mentionnent la présence d'un chromosome anormal du groupe G, le chromosome Christchuch (Ch 1) : chromosome 21 ou 22 amputé de son bras court et en forme de fer à cheval ; ce chromosome, sans spécificité aucune, a été retrouvé chez des individus indemnes de l'affection.

D'autres anomalies, aussi bien structurales que numériques, ont été décrites, de la plus grande variété : aucune n'émerge du lot (2).

⊕ Leucémie aiguë.

L'actualité des aberrations chromosomiques dans cette hémopathie, la fréquence de survenue de l'affection - en particulier chez l'enfant, surtout l'évolution du Syndrome de BLOOM jusqu'à ce jour vers ce seul type d'hémopathie maligne, font qu'elle nous retiendra plus que leucémies myéloïde et lymphoïde chroniques.

On assiste ici à une extrême variété des caryotypes contrastant avec le tableau du "variant commun des leucémies myéloïdes chroniques". Les acquisitions les plus récentes de la cytogénétique (ultra-microscopie, fluorescence, dénaturation) mettront peut être à jour un "variant commun" non décelable par les méthodes classiques.

Pour SANDBERG (102), dans à peu près 50 % des cas sont observées des modifications du caryotype sur moelle avec aneuploïdie - hyperdiploïdie surtout, celle-ci parfois extrême - sans préférence marquée de groupe chromosomique. Lors des périodes de rémission les cellules aneuploïdes peuvent disparaître de la moelle pour réapparaître à la reprise évolutive. Il n'existe pas pour cet auteur de différence pronostique et clinique entre les formes diploïdes et aneuploïdes de la leucémie aiguë.

MOURIQUAND et collaborateurs ont repris très récemment 697 cas de leucémie aiguë publiés dans la Littérature et trouvé globalement 39 % d'observations présentant un mode aneuploïde ou pseudodiploïde, voire des chromosomes marqueurs, pour 61 % sans aucune anomalie chromosomique acquise (84).

De façon plus précise :

-- dans les leucémies aiguës lymphoblastiques et à cellules souches (270 cas), ces auteurs notent un pourcentage d'aneuploïdie de l'ordre de 37 % avec hyperdiploïdie prépondérante ; une atteinte légèrement préférentielle du groupe G ; une possibilité d'évolution clonale suggérée par la variation continue de l'aneuploïdie ; dans 1/10 des cas environ, des chromosomes marqueurs qui varient d'un sujet à l'autre en forme et en taille ; de rares aberrations structurales autres et de rares aberrations chromosomiques constitutionnelles.

-- dans les leucémies aiguës paramyéloblastiques (354 cas), un pourcentage d'aneuploïdie de l'ordre de 38 % est relevé avec hyperdiploïdie majoritaire mais moins que précedemment ; une atteinte assez préférentielle du groupe G et une rare possibilité d'évolution clonale sont observées ; 13 % des cas ont des chromosomes marqueurs dont la moitié est faite de chromosomes semblables à Ph 1 ; les aberrations structurales sont plus fréquentes que dans la leucémie aiguë lymphoblastique, les aberrations constitutionnelles plus rares.

-- dans les érythroleucémies (53 cas), 68 % d'aneuploïdie, hypo ou hyperdiploïdie ; atteinte encore préférentielle du groupe G ; très rare possibilité d'évolution clonale ; marqueurs variés dans 9 cas ; rares anomalies structurales ou constitutionnelles.

-- dans les leucémies aiguës promyélocytaires (13 cas), 62 % d'aneuploïdie, de tout type ; pas d'évolution clonale, pas d'anomalie structurale ni d'aberration constitutionnelle ; enfin, de rares chromosomes marqueurs, variés.

-- dans les leucémies aiguës monocytaires (7 cas), aneuploïdie à 57 %, pas d'évolution clonale, pas d'anomalie structurale (84).

Ces résultats appellent quelques commentaires :

1 - Tout d'abord, dans plus de la moitié des cas, la leucémie aiguë ne s'accompagne pas d'anomalie du caryotype. Si l'on peut objecter que des prélèvements médullaires n'ont pas été pratiqués dans tous les cas, il semble malgré tout qu'il existe incontestablement - avec les techniques actuelles du moins - un pourcentage appréciable de leucémies aiguës ne présentant aucune anomalie chromosomique, ce qui semble confirmé par tous les auteurs.

2 - Les anomalies constatées ne se limitent pas à des modifications numériques et malgré l'importance de celles-ci, il faut tenir compte des observations de chromosomes marqueurs, tels le chromosome Philadelphie retrouvé dans 50 % des leucémies aiguës lymphoblastiques "avec marqueur", et d'anomalies structurales.

3 - Les modifications du caryotype au cours des phases de la maladie sont du plus grand intérêt : disparition de l'aneuploïdie en période de rémission et réapparition à la reprise évolutive.

C. - Autres cancers (Tumeurs solides).

La difficulté de mise en culture des tumeurs solides explique que les études chromosomiques à leur niveau aient été moins nombreuses et, en général, moins fructueuses qu'au niveau des leucémies.

Les observations d'anomalies chromosomiques dans les tumeurs solides ne manquent pourtant pas :

** survenue à un taux élevé de gonadoblastomes chez des sujets présentant une dysgénésie gonadique ou un état d'intersexualité (3)

⁂ grand chromosome télocentrique dans les cancers ovariens et des néoplasmes du col utérin relatés par ISHIHARA et AUERSPERG cités par LEJEUNE et BERGER (68).

⁂ délétion partielle d'un des chromosomes 13 - 15 rapportée chez une fillette atteinte de rétinoblastome par LELE en 1963 (68)

⁂ découverte dans certaines tumeurs testiculaires d'un chromosome marqueur, variable et non spécifique toutefois (103)

BERGER, en 1971 (3), rapporte les résultats obtenus sur une série de 125 tumeurs solides. Il relève une anomalie majeure du caryotype établi à partir d'une culture de fragment de tumeur (caryotype à 46 chromosomes avec un chromosome Y minuscule) et 11 anomalies mineures de type structural.

Quelle idée globale avoir de ces anomalies ?

Malgré la variété des aberrations rencontrées il faut insister avec de GROUCHY (46) (47), LEJEUNE et BERGER (68) sur les aspects les plus fréquents.

⊕⊕ anomalies de nombre, l'aneuploïdie allant de la perte d'un ou plusieurs chromosomes à l'acquisition d'un grand nombre de surnuméraires ;

⊕⊕ anomalies de structure : délétions, translocations avec ou sans délétion, chromosomes acentriques ou dicentriques, chromosomes en anneau.

Les tumeurs malignes considérées sont caractérisées par la présence quasi constante de chromosomes marqueurs, variables et non spécifiques. La quantité d' A.D.N. des cellules tumorales est hautement anormale.

La présence de chromosomes marqueurs et d'aneuploïdie dans les cancers du col utérin in situ suggérant la précession de l'invasion clinique tumorale par l'anomalie chromosomique ouvre une voie intéressante mais il ne s'agit que de quelques observations isolées (47)...

D. - Un certain nombre d'états constitutionnels ou acquis associant des anomalies chromosomiques et une prédisposition à l'évolution leucémique méritent d'être étudiés.

~~ee~~ anomalies chromosomiques acquises et prédisposition leucémique comme peuvent en créer

- les radiations ionisantes (incidence leucémique chez les survivants d'explosions atomiques ; leucémies expérimentales de souris irradiées ; leucémies aiguës apparues chez 33 sujets irradiés pour pelvispondylite rhumatismale ; aberrations chromosomiques radio-induites persistant de longues années dans les lymphocytes du sang périphérique ...);

- certains agents chimiques, tels le benzène dont la responsabilité dans la génèse de certaines leucémies est connue de longue date mais dont le rôle dans la génèse d'anomalies chromosomiques est d'individualisation récente (47) (79), les hydrocarbures cancérigènes ;

- les virus oncogènes (leucémies expérimentales murines évoquant une origine virale ; chez l'homme, syndrome de BURKITT avec mise en évidence de virus d'EPSTEIN BARR dans les cultures des cellules malignes lymphoblastiques et aberrations chromosomiques fréquentes).

Il faut noter que les virus oncogènes ne sont pas les seuls à pouvoir induire des anomalies chromosomiques : des virus non oncogènes ont aussi cette propriété, tels le virus de la rougeole ... Par ailleurs, les observations expérimentales - analyse des modifications du caryotype

au cours de l'évolution des leucémies viro-induites chez l'animal - suggèrent que les anomalies constatées - presque toujours du type hyper-diploïdie - sont secondaires au processus leucémique ; les anomalies structurales de type cassure et réarrangement sont en règle peu abondantes et tardives. "Il semble qu'à ce niveau aneuploïdie et leucémie sont des manifestations indépendantes d'une même cause ou bien on peut concevoir qu'une fragilité chromosomique pouvant se manifester par des anomalies chromosomiques prédispose la cellule à une mutation leucémogène viro-induite" (84).

oo anomalies chromosomiques constitutionnelles comme on peut en observer :

- dans le mongolisme (extra-autosome du groupe G et risque leucémique important) ;

- dans des affections héréditaires montrant des anomalies chromosomiques structurales - de type cassure et réarrangement, surtout observées dans les lymphocytes du sang périphérique - et un haut risque leucémique ; il s'agit, outre le syndrome de BLOOM, des affections suivantes :

++ anémie de FANCONI :

les anomalies chromatidiennes sont ici prépondérantes et furent décrites pour la première fois par SCHROEDER en 1964 (109) ; sur les 170 cas de la littérature, 11 leucémies ont été signalées chez les sujets porteurs et 6 dans leur famille ;

++ ataxie télangiectasie

le risque de leucémie (surtout lymphoïde) et de néoplasie lymphoréticulaire est important puisque 16 cas en ont été rapportés sur les 150 cas publiés ;

++ déficit en glutathion réductase ;

++ agranulocytose de KOSTMAN ;

++ anémie pernicieuse.

E. - Discussion sur la relation entre chromosomes et cancers à propos de ces maladies génotypiques.

Aucun argument fondamental ne s'impose quand on soulève la question du rôle à faire jouer aux anomalies chromosomiques dans la carcinogénèse : épiphénomène (les facteurs de la carcinogénèse produisant indépendamment processus malin et anomalies chromosomiques), cause (induites par les facteurs oncogènes, les aberrations chromosomiques seraient responsables du processus malin) ou conséquence ? (46)

Le peu d'observations chromosomiques réalisées in vivo dans les maladies génotypiques précedemment décrites pose le problème de l'extension des données obtenues in vitro au domaine in vivo. Si RAUH, en 1968, observe dans les cultures de fibroblastes d'un patient porteur d'un syndrome de BLOOM des lignées cellulaires avec un caryotype anormal (94), on peut penser avec SCHROEDER et KURTH (110) que l'apparition de ces cellules in vitro n'exclut pas totalement leur présence in vivo, malgré la tendance à les éliminer des moyens de défense de l'organisme.

Les mêmes auteurs suggèrent que "le tissu résultant a un taux de mutation spontanée élevé qui avec les cellules aberrantes porte le germe de la malignité" (110). Aucune étude in vivo n'a été faite à ce jour dans le syndrome de BLOOM, mais il faut noter que pratiquement toutes les études génétiques réalisées dans cette affection montrent des anomalies in vitro...

Pour SCHROEDER et KURTH, les cassures seraient, in vivo comme in vitro, la "conséquence secondaire d'un défaut primaire génétiquement déterminé, défaut primaire différent dans chaque maladie" ; ce défaut serait

de nature métabolique dans l'anémie pernicieuse (disparition des cassures chromosomiques par traitement à la vitamine B 12), le déficit en glutathion réductase, l'anémie de FANCONI (défaut en hexokinase). Aucune explication de ce type n'est avancée pour le syndrome de BLOOM : SCHOEN et SHEARN (107) évoquait en 1967 le rôle du rayonnement U.V. dans le développement des cassures chromosomiques (110).

Des cassures vont induire un changement dans le matériel génétique et créer des conditions qui pourraient favoriser la croissance néoplasique (110).

Rappelons avec BERGER (2) que le fait de posséder une anomalie chromosomique semble accroître la possibilité d'en acquérir une autre, que l'anomalie chromosomique initiale soit constitutionnelle ou non, et qu'ensuite les anomalies chromosomiques peuvent s'accumuler du seul fait de l'interaction chromosomique.

COMMENT PEUT-ON RELIER CET ENSEMBLE DE FAITS ?

Il semble de prime abord difficile de faire jouer un rôle direct au chromosome dans les processus malins en tant que cause : seules les leucémies myéloïdes chroniques possèdent une anomalie chromosomique spécifique le plus fréquemment retrouvée, les autres types de leucémies comme les tumeurs solides révélant soit des anomalies variables - d'un type à l'autre et à l'intérieur d'un même type -, soit même une absence totale d'anomalie chromosomique.

QUELLES HYPOTHESES ALORS SOULEVER ?

MOURIQUAND et collaborateurs (84), dans leur étude des rapports entre leucémies aiguës et anomalies chromosomiques, évoquent la possibilité de voir dans les anomalies chromosomiques "la conséquence de circonstances métaboliques locales créées par la prolifération leucémique ou le trouble de la différenciation cellulaire ... "

Avec bien d'autres auteurs, ils envisagent également ces anomalies comme l'expression d'une "instabilité générale de l'équipement chromosomique favorisant la transformation maligne" avec à l'origine de cette fragilité

== des phénomènes chromosomiques : désordre moléculaire, trouble de la duplication de l'A.D.N., mais aussi atteinte d'autres constituants du chromosome (histones ...)

== ou peut être un désordre primitif extrachromosomique (fragilité des membranes lysosomales que provoquent les radiations ionisantes ...) (84).

Les travaux de TODARO illustrent combien cette instabilité fragilise la cellule et la sensibilise à l'action de certains agents cancérigènes (71) (124) : le virus S V L O provoque la transformation maligne de fibroblastes humains mis en culture à un taux nettement supérieur dans les cellules provenant de sujets mongoliens ou porteurs d'anémie de FANCONI que dans des cellules de sujets normaux.

Il en est de même pour l'adénovirus de type 12 et les parents des porteurs d'anémie de FANCONI ont, eux aussi, une sensibilité accrue de leurs fibroblastes au pouvoir transformant de ce virus oncogène (84).

Ainsi, "quelle que soit l'origine, la nature et les manifestations de cette instabilité chromosomique, elle paraît fragiliser la cellule et l'exposer au risque de transformation maligne" (84).

C O N C L U S I O N S

Nous rapportons le cas d'une enfant de 15 ans présentant tous les éléments principaux du syndrome décrit par D. BLOOM en 1954.

Ce syndrome, transmis héréditairement en récessivité autosomique (cas familiaux, consanguinité parentale) est caractérisé par :

== cliniquement, l'association d'un érythème télangiectasique du visage, d'une photosensibilité et d'un retard de croissance intra-utérin ; des signes minimes peuvent exister, mais sans spécificité vraie ;

== biologiquement, l'absence de toute anomalie pouvant expliquer nanisme ou photosensibilité ;

⊕ surtout des anomalies chromosomiques de type structural (cassures et réarrangements) présentes dans la presque totalité des observations et qui semblent devoir constituer un signe particulièrement important de l'affection ;

⊕ des déficits immunologiques partiels et de type divers ont été signalés, mais leur inconstance et leur variété ne permettent pas d'en faire un signe majeur ;

== sur le plan pronostique, la possibilité dans un nombre appréciable de cas d'évoluer vers une affection maligne, hémopathie surtout (leucémie aiguë).

Aussi, dès le diagnostic posé, il importe qu'une surveillance régulière clinique, hématologique - sang périphérique et moelle - et cytogénétique de ces enfants soit réalisée.

Le syndrome de BLOOM, transmis héréditairement, associant des anomalies chromosomiques structurales et une possibilité d'évolution vers une affection maligne, partage ces particularités avec un certain nombre d'affections, entre autres l'anémie de FANCONI et l'ataxie télangiectasie.

Le problème se pose de l'influence des anomalies chromosomiques sur la fréquence des affections malignes chez ces sujets ; il est encore impossible de dire si les aberrations chromosomiques rencontrées conduisent au cancer ou si elles ne sont qu'un épiphénomène ...

Quoiqu'il en soit, cette affection mérite d'être mieux connue car ses possibilités évolutives lui donnent un intérêt qui dépasse celui d'un syndrome rare.

Vu : Le Président de la Thèse

P. DUGOIS

Vu et Permis d'imprimer
GRENOBLE, le 3 mai 1972

Le Doyen de la Facultée
de Médecine et de Pharmacie

G. CABANEL

B I B L I O G R A P H I E

1. - BAZEX A., DUPRE A.

"Acrogeria" (Type Gottron). Place de l'Acrogeria dans le cadre des atrophies cutanées congénitales.
Ann. Derm. Syph., Paris, 1955, 82, 604-625.

2. - BERGER R.

Chromosomes et leucémies humaines. La notion d'évolution clonale.
Ann. Genet., 1965, 8, 70-82.

3. - BERGER R.

Anomalies chromosomiques constitutionnelles et néoplasies.
Presse med., 1971, 24, 1107-1109.

4. - BERTOLINO A., FLORE I., MORCALDI L., PINTO L., GHETTI B., GUAZZI G.C.

La teleangectasia universale, congenita, eritematosa di Bloom associata ad areflessia osteotendinea ed oligofrenia : studio del primo caso italiano.
Rass. Int. Clin. Ter., 1969, 19, 1331-1347.

5. - BLACK J.

Low birth weight dwarfism.
Arch. Dis. Childh., 1961, 36, 633-644.

6. - BLINSTRUB R.S., LEHMAN R., STERNBERG T.H.

Poïkiloderma congenitale.
Arch. Derm., 1964, 89, 659-664.

7. - BLOOM D.

Congenital telangiectatic erythema resembling lupus erythematosus in dwarfs.
Amer. J. Dis. Child., 1954, 88, 754-758.

8. - BLOOM D.

Congenital telangiectatic erythema in a Levi Lorain dwarf.
Arch. Derm. Syph., Chic., 1954, 69, 526.

9. - BLOOM D.

Genodermatoses.
Med. Clin. N. Amer., 1965, 49, 695-708.

10. - BLOOM D.

Sindrome del eritema telangiectasico congenito y detencion de crecimiento.
Arch. Argent. Derm., 1966, 16, 26-28.

11. - BLOOM D.

The syndrome of congenital telangiectatic erythema and stunted growth.
J. Pediat., 1966, 68, 103-113.

12. - BLOOM D., GERMAN J.

The syndrome of congenital telangiectatic erythema and stunted growth.
Arch. Derm., 1971, 103, 545-546.

13. - BLOOM G.E., GERALD P.S., WARNER S., DIAMOND L.K.

Chromosome aberrations in constitutional aplastic anemia and their possible relation to other hematopoïetic disorders.
J. Pediat., 1965, 67, 924-925.

14. - BLOOM G.E., WARNER S., GERALD P.S., DIAMOND L.K.

Chromosome abnormalities in constitutional aplastic anemia.
New Engl. J. Med., 1966, 274, 8-14.

15. - BOYD M.W., GRANT A.P.

Werner's syndrome (progeria of the adult).
Brit. Med. J., 1959, 2, 920-925.

16. - BRAUN FALCO O., MARGHESCU S.

Kongenitales telangiektatisches erythem - Bloom Syndrom - mit Diabetes insipidus.
Hautarzt., 1966, 17, 155-161.

17. - BRAUN FALCO O., MARGHESCU S.

Bloom syndrom. Eine Krankheit mit relativ hoher leukämie Morbiditat
Münch. Med. Wschr., 1969, 111, 65-69.

18. - BRUNSTING L.A.

Congenital telangiectasia of the face ; ichtyosiform erythroderma ? mild pituitary dwarfism (Levi Loraine type).
Arch. Derm., 1957, 75, 771-773.

19. - BURNET F.M.

Immunological aspects of malignant disease.
Lancet, 1967, 1, 1171-1174.

20. - CASADO DE FRIAS E.

Contribución al síndrome de Bloom.
Bol. Cated. Pediat., Madrid, 1966, 9, 9-18.

21. - CLEMENT R.

Dysmorphies et nanismes des prématurés. Syndromesde Russell, de Sylver, de Rubinstein et Taybi.
Presse Med., 1965, 73, 1076-1077.

22. - CLEMENT R.

Nanismes intra-utérins.
Presse Med., 1968, 76, 460-461.

23. - CURTH H.O.

Bloom's syndrome (congenital telangiectatic erythema resembling lupus erythematosus in Lorain-Levi dwarfs) ; acanthosis nigricans (benign or pseudo), seborrheic dermatitis (scalp, eyelids, retroaural).
Arch. Derm. Syph., Chic., 1964, 90, 349-350.

24. - DEMARS K.W.

Cancer, chromosomes and congenital abnormalities.
Cancer, 1967, 20, 1006-1014.

25. - EISEN A.H., KARPATI G., LASZLO T., ANDERMANN F., ROBB J.P., BACAL H.L.

Immunologic deficiency in ataxia telangiectasia.
New. Engl. J. Med., 1965, 272, 18-22.

26. - FERRARA A., FONTANA V.J., NUMSEN G.

Bloom's syndrome in Oriental Male.
N. Y. St. J. Med., 1967, 67, 3258-3262.

27. - FITZPATRICK T.B.

Congenital telangiectatic erythema resembling lupus erythematosus in dwarfs.
Arch. Derm. Syph., Chic., 1962, 86, 127-128.

28. - FITZPATRICK T.B., PATHAK M.A., MAGNUS I.A., CURWEN W.L.

Abnormal reactions of man to light.
Ann. Rev. Med., 1963, 14, 195-214.

29. - FRANÇOIS J.A.

A new syndrom ; dyscephalia with bird face and dental anomalies, nanism, hypotrichosis, cutaneous atrophy, microphtalmia and congenital cataract.
A. M. A. Arch. Ophthal., 1958, 60, 842.

30. - FREYCON M.T.

Erythème télangiectasique avec retard de croissance (syndrome de Bloom).
Pediatrie, 1966, 21, 369-370.

31. - GELLIS S.S., FEINGOLD M., BLOOM D.

Picture of the month.
Amer. J. Dis. Child., 1966, 112, 581-582.

32. - GERMAIN D., REQUIN Ch., ROBERT J., VIALA J.J., FREYCON F.

Les anomalies chromosomiques dans l'anémie de Fanconi (à propos de 6 observations personnelles).
Pédiatrie, 1968, 23, 153-167.

33. - GERMAN J.

Cytological evidence for crossing over in vitro in human lymphoïd cells.
Science, 1964, 144, 298-301.

34. - GERMAN J.

Bloom's syndrome : genetical and clinical observations in the first twenty-seven patients.
Amer. J. Hum. Genet., 1969, 21, 196-227.

35. - GERMAN J.

Chromosomal breakage syndromes. Proceedings of the first conference on the clinical delineation of birth defects.
Mc Kusick, Editeur, Baltimore, 1969.

36. - GERMAN J., de MAYO A.P., BEARN A.G.

Inheritance of an abnormal chromosome in down's syndrome (mongolism) with leukemia.
Am. J. Human. Genet., 1962, 14, 31-43.

37. - GERMAN J., ARCHIBALD R.M., BLOOM D.

Chromosomal breakage in a rare probably genetically determined syndrome of man.
Science, 1965, 148, 506-507.

38. - GERMAN J., CRIPPA L.P.

Human diploïd cell lines with a genetic predisposition to chromosomal rearrangements and aneuploidy.
J. Cell. Biol., 1966, 31, 38 A.

39. - GERMAN J., CRIPPA L.P.

Chromosomal breakage in diploïd cell lines from Bloom's syndrome and Fanconi's anemia.
Ann. Genet., Paris, 1966, 9, 143-154.

40. - GMYREK D., WITKOWSKI R., SYLLEN RAPOPORT I., JACOBASH G.

Chromosomal aberrations and abnormalities of red-cell metabolism in a case of Fanconi's anaemia before and after development of leukaemia.
Germ. Med. Mth., 1968, 13, 105-111.

41. - GOOD R.A.

Disorders of the immune system.
Hosp. Pract., 1967, 2, 39-53.

42. - GOOD R.A., KELLY W.D., ROTSTEIN J., VARCO R.L.

Immunological deficiency diseases.
Progr. Allergy, 1962, 6, 187-319.

43. - GREEN H.N.

The present status of the immunological theory of cancer.
Acta Un. Int. Cancr., 1963, 19, 211-212.

44. - GREULICH W.W., PYLE S.I.

Radiographic Atlas of skeletal development of the hand and wrist.
Stanford University, Press. Stanford, 1950.

45. - GROOP A., FLATZ G.

Chromosome breakage and blastic transformation of lymphocytes in ataxia telangiectasia.
Amer. J. Hum. Genet., 1967, 5, 77-79.

46. - De GROUCHY J.

Genetic diseases, chromosome rearrangements and malignancy.
Ann. Intern. Med., 1966, 65, 603-607.

47. - De GROUCHY J., De NAVA C.

A chromosomal theory of carcinogenesis.
Ann. Intern. Med., 1968, 69, 381-391.

48. - GUARNERI B., RANDAZZO S.D., GIARDINA A.

Le alterazioni cromosomiche nelle malattie ereditarie della pella.
G. Ital. Derm. Sif., 1970, 45, 174-176.

49. - HARNDEN D.G., LANGLANDS A.O., Mc BEATH S., O'RIORDAN M., FAED M.J.W.

The frequency of constitutionnal chromosome abnormalities in patients with malignant disease.
Europ. J. Cancer, 1969, 5, 605-615.

50. - HART J.S., TRUJILLO J.M., FREIREICH E.J., GEORGE S.L., FREI E.

Cytogenetic studies and their clinical correlates in adults with acute leukemia.
Ann. Intern. Med., 1971, 75, 353-360.

51. - HEATH C.W., MANNING M.D., ZELKOWITZ L.

Case clusters in occurence of leukemia and congenital malformations.
Lancet, 1964, 2, 136-137.

52. - HECHT F., KOLER R.D., RIGAS D.A., DAHNKE G.S., CASE M.P., TISDALE V., MILLER R.W.

Leukaemia and lymphocytes in ataxia telangiectasia.
Lancet, 1966, 2, 1193.

53. - HILLMAN D.A., CRAWFORD J.D., TALBOT N.B.

Observations on the etiology of dwarfism in congenital telangiectatic erythema.
Pediatrics, 1957, 20, 268-271.

54. - HOOFT R., LANNOO R., Van ACKER K.J.

Erythème télangiectasique congénital avec retard de croissance (syndrome de Bloom).
Acta. Paediat. Belg., 1967, 21, 353-370.

55. - HOUSTON E.W., RITZMANN S.E., LEVIN W.C.

Chromosomal aberrations common to three types of monoclonal gammopathies.
Blood, 1967, 29, 214-233.

56. - HUNGERFORD D.A.

Chromosome studies in human leukemia. I. Acute leukemia in children.
J. Natl. Cancer Inst., 1961, 27, 983-1011.

57. - IMBERT R.

Considérations sur les désordres immunologiques, cytogénétiques et lymphoréticulaires de l'ataxie télangiectasie.
Thèse Médecine. Grenoble, 1969, n° 7.

58. - KATZENELLENBOGEN I., LARON Z.

A contribution to Bloom's syndrome.
Arch. Derm., 1960, 82, 609-616.

59. - KEUTEL J.

Cytogenetic, immunological and cytological studies on two families with Bloom's syndrome.
Humangenetik., 1969, 8, 142-157.

60. - KEUTEL J., MARGHESCU S., TELLER W.

Bloom syndrom. Bericht über einen Fall mit dermatohistologischen, endokrinologischen, immunologischen und cytogenetischen untersuchungen.
Z. Kinderheilk., 1967, 101, 165-180.

61. - KIOSSOCLOU K.A., MITUS W.J., DAMESHEK W.

Chromosomal aberrations in acute leukemia.
Blood, 1965, 26, 610-641.

62. - KOHN J.

Cellulose acetate supporting medium for zone electrophoresis.
Clin. Chim. Acta, 1957, 2, 297.

63. - KOLLER P.C.

The possible role of genetic factors in carcinogenesis.
Europ. J. Cancer, 1967, 3, 279-287.

64. - KORTING G.W., ADAM W.

Eine seltene Poïkilodermie form : Lupus erythematodes - artige Hautveränderungen bei Minderwuchs.
Arch. Derm. Syph., Berl., 1958, 207, 508-520.

65. - LANDAU J.W., KATZENELLENBOGEN I., LARON Z.

Eye findings in Congenital telangiectatic erythema.
Amer. J. Ophtalm., 1966, 62, 753-754.

66. - LANDAU J.W., SASAKI M.S., NEWCOMER V.D., NORMAN A.

Bloom's syndrome.
Arch. Derm., 1966, 94, 687-694.

67. - LANNOO R.

Syndrome de Bloom.
Arch. Franç. Pediat., 1965, 22, 129.

68. - LEJEUNE J., BERGER R.

Maladies humaines par aberrations chromosomiques. Rapport du XXè Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue Française.
L'expansion, Editeur. Paris, 1965.

69. - LEWIS B.L.

Discussion and case presentation.
Arch. Derm., 1957, 75, 772.

70. - MAC DONALD W.B., FITCH K.D., LEWIS I.C.

Cockayne's syndrome. An heredo familial disorder of growth and development.
Pediatrics, 1960, 25, 997-1007.

71. - MAC DOUGALL J.K.

Spontaneous and adenovirus type 12 - induced chromosome aberrations in Fanconi's anaemia fibroblasts.
Int. J. Cancer, 1971, 1, 526.

72. - MACHACEK G.F.

Zit bei Bloom.
Amer. J. Dis. Child., 1954, 88, 754.

73. - MAC KELVEY E.M., FAHEY J.L.

Immunoglobuline changes in disease : quantitation on the basis of heavy polypeptid chains : IgG (γG), IgA (γA) and IgM (γM) and of light polypeptide chains type K (I) and type L (II).
J. Clin. Invest., 1965, 44, 1778-1787.

74. - MANCINI G., VAERMAN J.P., CARBONARA A.O., HEREMANS J.F.

A single radial diffusion method for the immunological quantitation of proteins in protides of the biological fluids.
Proceeding of the 11th Colloquium Bruges 1963. Elsevier Editeur. Amsterdam, 1964.

75. - MATSUDA H.

Ueber das Bloom Syndrom.
Praxis, 1968, 44, 1523-1527.

76. - MAWAS C., BURTIN P.

Les immunoglobulines humaines.
Rev. Prat., 1968, 28, 1647-1657.

77. - MILLER D.G.

The association of immunologic disease with malignant lymphomes.
Ann. Int. Med., 1967, 66, 507-521.

78. - MILLER R.W.

Relation between cancer and congenital defects in man.
New Engl. J. Med., 1966, 275, 87-93.

79. - MILLER R.W.

Persons with exceptionally high risk of leukemia.
Cancer Res., 1967, 27, 2420-2423.

80. - MILLER R.W.

Relation between cancer and congenital defects : an epidemiologic evaluation.
J. Nat. Cancer Inst., 1968, 40, 1079-1085.

81. - MOSCHOS A., KIOSSOGLOU K., MAOUNIS F., BASTIMAOUNI B.

Bloom's syndrome. Case report.
Helv. Paediat. Acta, 1971, 26, 326-331.

82. - MOURIQUAND C.

Chromosomes, leucémies et cancers.
Grenoble Med. Chir., 1968, 6, 31-40.

83. - MOURIQUAND C., GILLY C., PATET J., JALBERT P.

Etude de 1 000 caryotypes chez des sujets non irradiés.
C. R. Soc. Biol., Paris, 1967, 161, 341-347.

84. - MOURIQUAND C., JALBERT P., CHABANAS A., MALKA J., BACHELOT C., HADJIAN A. J.

Rapport sur l'étiologie des leucémies aïguës de l'enfant.
Les données de la Cytogénétique. (à paraître). XXIIIè Congrès de l'Association des Pédiatres de langue française.
Grenoble, septembre 1972.

85. - NARBOUTON R., MICHELIN J.M., ALISON F., ROSSIER A.

Les enfants de faible poids de naissance nés à terme.
Ann. Pediat., 1961, 21, 1261-1265.

86. - De NAVA C.

Les anomalies chromosomiques au cours des hémopathies malignes et non malignes.
L'Expansion, Editeur, Paris, 1969.

87. - PAGE A.R., HANSEN A.E., GOOD R.A.

Occurence of leukemia and lymphoma in patients with agamma globulinemia.
Blood, 1963, 21, 197-207.

88. - PAPY-JURION M.C.

Contribution à l'étude des aberrations chromosomiques dans les leucémies humaines.
Thèse Médecine, Marseille, 1964, n° 157.

89. - PAUL S.

Le diagnostic des nanismes chez le nouveau-né.
Med. Inf., 1962, 69, 387.

90. - PETERSON R.D., KELLY W.D., GOOD R.A.

Ataxia telangiectasia : its association with a defective thymus, immunological deficiency disease and malignancy.
Lancet, 1964, 1, 1189-1193.

91. - PINAUD M.F.

Le retard de croissance intra-utérin.
Thèse Médecine, Paris, 1967, n° 769.

92. - POITOUT M., JOB J.C., ROSSIER A.

Nanismes de causes rares.
Med. Infant., 1968, 75, 457-491.

93. - PRIROGINA E.L., STAVROSKA A.A., KAKROVA E.S., STRELJUCHINA N.V., ZAKHAROV A.F., LELIKOVA G.P., CHUDINA A.P., POGASIANZ E.E.

Congenital chromosomal abnormalities and leukaemia.
Lancet, 1970, 2, 524.

94. - RAUH J.L., SOUKUP S.W.

Bloom's syndrome.
Amer. J. Dis. Child., 1968, 116, 409-413.

95. - REISMAN L.E., MITANI M., ZUELZER W.W.

Chromosome studies on leukemic children with and without congenital abnormalities.
J. Pediat., 1963, 63, 739-740.

96. - ROOK A., WHIMSTER I.

Congenital cutaneous dystrophy (Thomson type).
Brit. J. Derm., 1949, 61, 197.

97. - ROSENBERG D.

Les carences dissociées en immunoglobulines.
Simep, Editeur. Lyon, 1966.

98. - ROSSIER A.

Les nanismes congénitaux.
Med. Infant., 1963, 1, 16-23.

99. - ROSSIER A., PINAUD M.F.

Le retard de croissance intra-utérin.
Journées Parisiennes de Pédiatrie, 1966, 243-250. Flammarion, Editeur, Paris, 1966.

100. - ROSSIER A., PINAUD M.F.

Le nanisme intra-utérin idiopathique.
Ann. Pediat., 1967, 40, 635-640.

101. - RUFFIÉ J., DUCOS J., COLOMBIES P., CARLES TROCHAIN E.

Les anomalies chromosomiques dans les leucoses aiguës.
Nouv. Ref. Franç. Hemat., 1970, 10, 84-91.

102. - SANDBERG A.A.

Chromosome abnormalities in human leukemia.
Geriatrics, 1968, 23, 124-136.

103. - SANDBERG A.A., HOSSFELD D.K.

Chromosomal abnormalities in human neoplasia.
Ann. Rev. Med., 1970, 21, 379-408.

104. - SAWITSKY A., BLOOM D., GERMAN J.

Chromosomal breakage and acute leukemia in congenital telangiectatic erythema and stunted growth.
Ann. Intern. Med., 1966, 65, 487-495.

105. - SCHEIDEGGER J.J.

Une microméthode de l'immunoélectrophorèse.
Int. Arc. Allergy Appl. Immunol., 1955, 7, 103.

106. - SCHMID W., SCHARER K., BAUMANN T.H., FANCONI G.

Chromosomenbruchigkeit bei der familiären Panmyelopathie (typus Fanconi).
Schweiz. Med. Wschr., 1965, 95, 1461-1464.

107. - SCHOEN E.J., SHEARN M.A.

Immunoglobulin deficiency in Bloom's syndrome.
Amer. J. Dis. Child., 1967, 113, 594-596.

108. - SCHROEDER T.M.

Cytogenetische und cytologische Befunde bei enzymo-penischen Panmyelopathien und Pancytopenien.
Humangenetik, 1966, 2, 287-316.

109. - SCHROEDER T.M., ANSCHÜTZ F., KNOPP A.

Spontane chromosomenaberration bei familiärer Panmyelopathie.
Humangenetik, 1964, 1, 194-196.

110. - SCHROEDER T.M., KURTH R.

Spontaneous chromosomal breakage and high incidence of leukemia in inherited disease.
Blood, 1971, 37, 96-112.

111. - SELIGMANN M., MESHAKA G.

Les déficits congénitaux en immunoglobulines.
Rev. Pediat., 1966, 2, 227-242.

112. - SELIGMANN M., KLEIN M.

Structure et activité biologique des immunoglobulines humaines.
Rev. Prat., 1971, 21, 883-901.

113. - SERGOVICH F., VALENTINE G.H., CHEN A.T.L., KINCH R.A.H., SMOUT M.S.

Chromosome aberrations in 2159 consecutive newborn babies.
New Engl. J. Med., 1969, 280, 851-855.

114. - SIZONENKO P.C.

Contribution à l'étude des nanismes essentiels.
Thèse Médecine, Paris, 1965, n° 524.

115. -SIZONENKO P., KREISLER L., De GROUCHY J., JOB J.C., ROSSIER A.

Nanisme intra-utérin avec érythème télangiectasique et anomalies chromosomiques, type Bloom.
Arch. Franç. Pediat., 1967, 24, 470-471.

116. - SIZONENKO P., JOB J.C., KREISLER L., ROSSIER A.

Nanisme intra-utérin avec érythème télangiectasique et anomalies chromosomiques : syndrome de Bloom.
Ann. Pediat., 1967, 14, 640-644.

117.- SMITH D.W.

Recognizable patterns of human malformation.
W.B. Saunders Company Editeur, Philadelphie, 1970.

118. - STIEHM E.R., FUDENBERG H.H.

Serum levels of immunoglobulins in health and disease : a survey.
Pediatrics, 1966, 37, 715-727.

119. - STRITZLER C.

Disseminated discoïd lupus erythematosus vs polymorphous light eruption, case presentation.
Arch. Derm., 1958, 77, 746-747.

120. - STRITZLER C., STRITZLER R.

Congenital telangiectatic erythema in a dwarf (Bloom's syndrome). A 15-year follow up.
Arch. Derm., 1966, 93, 775.

121. - SWIFT M.R., HIRSCHHORN K.

Fanconi's anemia : inherited sysceptibility to chromosome breakage in various times.
Ann. Intern. Med., 1966, 65, 496-503.

122. - SZALAY G.C.

Dwarfism with skin manifestations.
J. Pediat., 1963, 62, 686-695.

123. - THOMSON J., FORFAR J.O.

Progeria (Hutchinson - Gilford Syndrome). Report of a case and review of the literature.
Arch. Dis. Childh., 1950, 25, 224-234.

124. - TODARO GMJ., MARTIN G.M.

Increased sensibility of Down's syndrome fibroblasts to transformation by S V 40.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1967, 124, 1232-1236.

125. - TORRE D.P., CRAMER J.

Primordial dwarfism : discoïd lupus erythematosus.
Arch. Derm., 1954, 69, 511-513.

126. - VILANOVA X., PIÑOL AGUADE J., CASTELLS A., MAIZ BERMEJO S.

Sindrome de Rothmund-Thomson y sindrome de Bloom. Rothmund's syndrome.
Act. Dermo. Sifiliogr., Madrid, 1962, 53, 3-23.

127. - VYAS K.J.

The syndrome of congenital telangiectatic erythema and stunted growth.
Indian J. Pediat., 1967, 4, 55-57.

128. - WARKANY J., MONROE B., SUTHERLAND B.

Intrauterine growth retardation.
Amer. J. Dis. Child., 1961, 102, 249-279.

129. - WATSON W., CANN H.

Genetic counseling in dermatology.
Pediatr. Clin. N. Amer., 1971, 18, 757-771.

130. - WEST C.D., HONG R., HOLLAND N.H.

Immunoglobulin levels from the newborn period to adulthood and in immunoglobulin deficiency states.
J. Clin. Invest., 1962, 41, 2054-2064.

131. - WHANG-PENG J., FREIREICH E.J., OPPENHEIM J.J.

Cytogenetic studies in 45 patients with acute lymphocytic leukemia.
J. Natl. Cancer Inst., 1969, 42, 881-897.

132. - WOLF J.

Congenital telangiectatic erythema resembling lupus erythematosus in dwarfs : Bloom's syndrome, case presentation.
Arch. Derm., 1963, 87, 764.

133. - ZUCKER J.M., JOB J.C., ROSSIER A.

Une nouvelle variété de nanisme intra-utérin dystrophique : le syndrome de Smith, Lemli et Opitz.
Ann. Ped., 1967, 40, 2409-2411.

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE I - Introduction 1

CHAPITRE II - Historique 3

CHAPITRE III - 1- Observation personnelle 5

2- Commentaires 17

CHAPITRE IV - Facteurs étiologiques du syndrome de BLOOM 19

CHAPITRE V - Etude clinique du syndrome de BLOOM 22

1- Signes cardinaux 22

2- Signes associés 32

CHAPITRE VI - Etude biologique 36

CHAPITRE VII - Diagnostic différentiel 37

CHAPITRE VIII - Pronostic 44

Traitement 44

CHAPITRE IX - Données immunologiques 49

1- Les faits 49

2- Interprétations 51

3- Déficits immunologiques et hémopathies 53

CHAPITRE X - Génétique 59

1- Transmission héréditaire 59

2- Données cytogénétiques 61

3- Anomalies chromosomiques et carcinogénèse 66

CONCLUSIONS 77

BIBLIOGRAPHIE 79

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes Confrères si j'y manque.